

**1-Alkyl-2-aryl-benzimidazolderivate, deren Verwendung zur Herstellung  
von Arzneimitteln sowie diese Derivate enthaltende pharmazeutische  
Präparate**

5 Die Erfindung betrifft neue Benzimidazolderivate und die Verwendung von Benzimidazolderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziiert sind, und zur Prophylaxe gegen diese Erkrankungen sowie pharmazeutische Präparate, die die neuen Benzimidazolderivate enthalten.

10

Nahezu alle degenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems sind mit einer chronischen Entzündung verbunden. Ein zentraler Schritt des Entzündungsgeschehens ist die Aktivierung von mononukleären phagozytären Zellen, den Mikroglia. Dies erfolgt beispielsweise bei der Alzheimerschen  
15 Krankheit durch die senilen Plaques, bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit durch ein Prion-Protein und beim ischämischen Schlaganfall durch abgestorbene Zellen. Die Mikroglia können über einen längeren Zeitraum in dem aktivierten Zustand bleiben, in dem sie verschiedene Entzündungsfaktoren, beispielsweise reaktive Sauerstoff/Stickstoff-Intermediate, Proteasen, Cytokine, Komplement-  
20 Faktoren und Neurotoxine produzieren und sekretieren. Diese wiederum bewirken neuronale Dysfunktion und Degeneration.

Zur Behandlung von Entzündungen und der Artherosklerose sind u.a. Benzimidazolderivate als Wirkstoffe vorgeschlagen worden:

25

Beispielsweise sind in EP 0 104 727 A1 Benzimidazolderivate angegeben, die in 1-Stellung nicht substituiert sind und in 2-Stellung eine Alkylgruppe aufweisen. Substituenten am Benzolring der Derivate sind u.a. Pyridyloxy-, Pyridylalkyl-, Pyridylalkyloxy- und Pyridyloxyalkandiyloxy-Reste.

30

In EP 0 520 200 A2 sind Benzimidazolderivate angegeben, die in 1-Stellung substituierte Arylreste und in 2-Stellung einfach-, zweifach-substituierte oder

-2-

5 unsubstituierte Aminogruppen aufweisen. Der Benzolring des Benzimidazolgrundgerüsts kann mit Halogen, Trifluormethyl und/oder Cyano substituiert sein. Diese Verbindungen dienen zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer verstärkten Aktivierung von Ca-Kanälen verbunden sind.

10 In WO 01/21634 A1 sind ferner Benzimidazolderivate beschrieben, die in 1-Stellung eine Alkandiylamidogruppe, in 2-Stellung u.a. einen substituierten Phenyl- oder Heteroaryl-Rest und am anellierten Benzolring u.a. mindestens mit einem substituierten Alkoxy-, Alkylamino-, Alkylsulfonyl- und Alkylsulfoxid-Rest substituiert sein können. Es wird angegeben, dass diese Substanzen für eine Vielzahl möglicher Indikationen als Wirkstoff in Arzneimittelnzubereitungen eingesetzt werden können.

15 In US-A-5,552,426 sind substituierte Benzimidazole angegeben, die in 1-Stellung u.a. einen Alkylrest und in 2-Stellung u.a. einen Phenyl- oder Heteroarylrest aufweisen. Der anellierte Benzolring der Benzimidazole ist vorzugsweise mit einem Alkoxy- oder Aminoalkoxyrest substituiert. Derartigen Verbindungen wird eine Wirksamkeit gegen Erkrankungen zugeschrieben, die mit einem  $\beta$ -Amyloid-Peptid assoziiert sind.

25 In WO 97/33873 A1 sind ebenfalls Benzimidazolderivate beschrieben, die zur Behandlung von Zystitis eingesetzt werden. Diese Verbindungen können in 1-Stellung u.a. Phenyl-, Naphthyl- und ungesättigte Heterocyclusreste aufweisen. In 2-Stellung können die Derivate mit Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Naphthylalkoxy-, Heterocyclusalkoxy- oder ungesättigten Heterocyclusalkoxyresten substituiert sein. Der Benzolring des Grundgerüsts der Derivate kann mit Nitro-, Alkanoyl-, Amino-, Alkyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Heterocyclus-, ungesättigten Heterocyclus-, Halogeno-, Alkylthio-, Hydroxyalkylidenyl-, Hydroxyalkylidenylamino-, Aminoalkylidenyl-, Aminoalkoxy-, Hydroxyalkyl-, Heterocyclusalkoxy-, Aminoalkylidenyl- oder Trifluormethylresten substituiert sein.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. Januar 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/004023 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/4184,  
C07D 235/18, 401/04, 409/04, 403/04, 405/04, 413/04,  
403/06, 401/06, 401/14, 403/14, 405/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07597

(22) Internationales Anmeldedatum:  
6. Juli 2002 (06.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 34 775.8 6. Juli 2001 (06.07.2001) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT  
[DE/DE]; Frau Dr. Kirsch, Corporate Patents, Müllerstr.  
178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: BLUME, Thorsten; Tschakowskistr. 16,  
16552 Schildow (DE). HALFBRODT, Wolfgang;  
Luisenstr. 17A, 13505 Berlin (DE). KUHNKE, Joachim;  
Schlegelstr. 2, 14469 Potsdam (DE). MOENNING,  
Ursula; Eichendamm 5, 15569 Woltersdorf (DE). EL-  
GER, Bernd; Schwarzspechtweg 49, 13505 Berlin (DE).  
SCHNEIDER, Herbert; Salzachstr. 26, 14129 Berlin  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

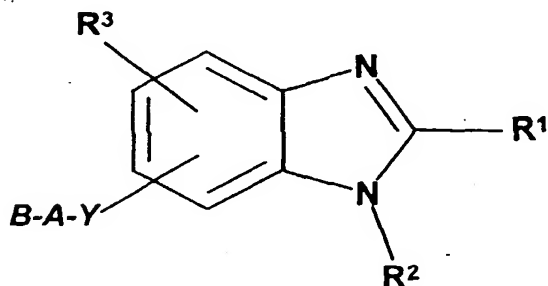
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 1-ALKYL-2-ARYL-BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, THEIR USE FOR PRODUCING MEDICAMENTS AND  
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING SAID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 1-ALKYL-2-ARYL-BENZIMIDAZOLDERIVATE, DEREN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON  
ARZNEIMITTELEN SOWIE DIESE DERIVATE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel benzimidazole derivatives of general formula (I), wherein the groups <I>R<sup>1</sup></I>, <I>R<sup>2</sup></I>, <I>R<sup>3</sup></I>, <I>A</I>, <I>B</I> and <I>Y</I> are defined as per the definition and the claims. The invention also relates to the use of these compounds for producing a medicament for the prophylaxis and treatment of diseases linked to the activation of microglia and to pharmaceutical preparations containing said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neuartige Benzimidazolderivate mit der allgemeinen Formel (I), wobei die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, B und Y die in der Beschreibung und den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von mit Mikroglia-Aktivierung assoziierten Erkrankungen sowie pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten.

WO 03/004023 A1

-3-

In WO 97/12613 A1 sind verschiedene entzündungshemmende und Arteriosklerose verhindernde Mittel beschrieben. Beispielsweise werden Benzimidazolderivate als Wirkstoffe angegeben, die in 1-Stellung u.a. mit einem Alkylrest und in 2-Stellung u.a. mit einem Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylrest substituiert sind. Der Substituent am Benzolring der Wirkstoffverbindungen kann u.a ein Alkoxy- oder Alkylthioest sein.

In EP 0 531 883 A1 sind kondensierte fünfgliedrige Heterocyclen angegeben, beispielsweise substituierte Benzimidazolderivate, die in 1-Stellung beispielsweise mit einem Alkylrest und in 2-Stellung beispielsweise mit einem substituierten Phenylrest substituiert sind. Weiterhin können die beschriebenen Derivate am Benzolring des Benzimidazolgrundgerüsts weitere Substituenten aufweisen. Der anellierte Benzolring kann danach u.a. mit einer Alkylenoxy- oder Alkylenaminogruppe mit endständiger Carboxylgruppe substituiert sein. In den sehr zahlreichen Beispielen sind jedoch nur wenige Benzimidazolderivate ausdrücklich genannt, die in 1-Stellung mit einem Alkylrest, in 2-Stellung mit einem Aryl- oder Heteroarylrest und am anellierten Benzolring des Grundgerüsts mit der erwähnten Alkylenoxy- oder Alkylenaminogruppe substituiert sind. Die beschriebenen Verbindungen sollen antithrombotische Wirksamkeit aufweisen.

In den vorstehend angegebenen Druckschriften wird ausschließlich darauf hingewiesen, dass die beschriebenen Wirkstoffe zur Behandlung von Thrombosen, der Arteriosklerose, der Zystitis und von mit einem  $\beta$ -Amyloid-Peptid sowie von mit einer verstärkten Aktivierung von Ca-Kanälen verbundenen Erkrankungen geeignet sind. Ein Effekt der Benzimidazolderivate auf Mikroglia ist aus den Dokumenten dagegen nicht bekannt.

Für eine mögliche Therapie der Neuroinflammation sind bisher nicht-steroidale Entzündungshemmer (COX II Inhibitoren) [McGeer, P.L., Rogers, J., Kirby, L.C., Hempleman, S.R., Berry, D.L. McGeer, P.L., Kaszniak, A.W., Zalin-ski, J., Cofield, M., Mansukhani, L., Wilson, P.,

-4-

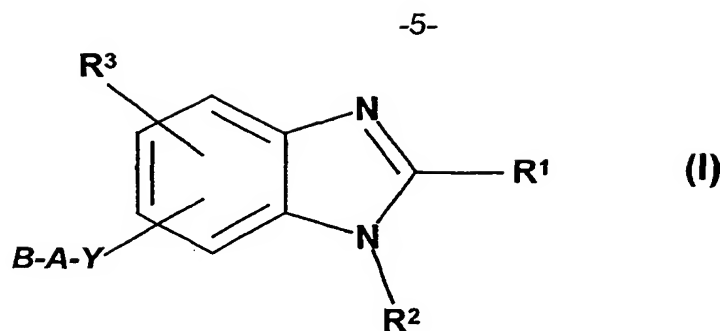
Kogan, F., *Neurology* 43, 1609-1611 (1993), Andersen, K., Launer, L.J., Ott, A., Hoes, A.W., Breteler, M.M.B., Hofman, A., *Neurology* 45, 1441-1445 (1995), Breitner, J.C.S., Gau, B.A. Welsh, K.A., Plassman, B.L., McDonald, W.M., Helms, M.J., Anthony, J.C., *Neurology* 44, 227-232 (1994), The Canadian Study of Health and Aging, *Neurology* 44, 2073-2079 (1994)], Cytokin-Modulatoren [McGeer, P.L., McGeer, E.G., *Brain Res. Rev.*, 21:195-218 (1995), McGeer, E.G., McGeer, P.L., *CNS Drugs*, 7, 214-228 (1997), Barone, F.C. and Feuerstein, G.Z., *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 19, 819-834 (1999)] und Komplement-Kaskaden-Inhibitoren [Chen., S., Frederickson, R.C.A., and Brunden, K.R., *Neurobiol. Aging* (1996), McGeer, E.G., McGeer, P.L., *Drugs*, 55:739-746 (1998)] beschrieben worden.

Der vorliegenden Erfindung liegt das Problem zugrunde, dass die bekannten Substanzen die Synthese oder die Wirkung einzelner Entzündungsfaktoren hemmen, ohne dass jedoch das Entzündungsgeschehen in einem früheren Schritt gehemmt wird. Von daher besteht die Aufgabe, Substanzen zu finden, die einen früheren Schritt im Entzündungsgeschehen hemmen und damit die Entstehung oder Wirkung vieler Entzündungsfaktoren verhindern.

Das Problem wird gelöst durch neue 1-Alkyl-2-aryl-benzimidazolderivate nach Anspruch 1, ferner die Verwendung von Benzimidazolderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von mit Mikroglia assoziierten Erkrankungen sowie zur Prophylaxe gegen diese Erkrankungen nach sowie pharmazeutische Präparate, die die neuen Benzimidazolderivate enthalten.

25

Die neuen Benzimidazolderivate weisen folgende allgemeine Formel I auf:



Darin sind

- 5  $R^1$  eine Arylgruppe, eine fünf- oder sechsgliedrige Heteroarylgruppe mit ein oder zwei Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, eine Benzothienylgruppe oder eine Indolylgruppe, wobei die genannte Aryl- oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei Resten unabhängig voneinander substituiert sein kann,
- 10 ausgewählt aus der Gruppe, umfassend
- F, Cl, Br,
- $C(NH)NH_2$ ,  $C(NH)NHR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^{4'}$ ,  $C(NR^4)NH_2$ ,  $C(NR^4)NHR^4$ ,  $C(NR^4)NR^4R^{4'}$ ,
- $X-OH$ ,  $X-OR^4$ ,  $X-OCOR^4$ ,  $X-OCONHR^4$ ,
- 15  $X-COR^4$ ,  $X-C(NOHR^4)$ ,
- $X-CN$ ,  $X-COOH$ ,  $X-COOR^4$ ,  $X-CONH_2$ ,  $X-CONR^4R^{4'}$ ,  $X-CONHR^4$ ,  $X-CONHOH$ ,
- $X-SR^4$ ,  $X-SOR^4$ ,  $X-SO_2R^4$ ,
- $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^4$ ,  $SO_2NR^4R^{4'}$ ,
- 20  $NO_2$ ,  $X-NH_2$ ,  $X-NHR^4$ ,  $X-NR^4R^{4'}$ ,  $X-NHSO_2R^4$ ,  $X-NR^4SO_2R^{4'}$ ,  $X-NHCOR^4$ ,  $X-NHCOOR^4$ ,  $X-NHCONHR^4$  und  $R^4$ ,
- wobei  $X$  eine Bindung,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$ , oder  $CH(CH_3)$  ist,
- wobei ferner die Reste  $R^4$  und  $R^{4'}$  gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt
- 25 werden und

-6-

wobei zwei Reste an  $R^1$ , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, dass sie gemeinsam eine Methandiylbisoxo-, Ethan-1,2-diylbisoxo-, Propan-1,3-diyl- oder Butan-1,4-diylgruppe bilden,

- 5  $R^2$  ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $C_{1-6}$ Alkyl, ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl- $C_{3-7}$ -Cycloalkyl) und  $C_{3-6}$ Alkenyl, in dem ein H-Atom gegen einen gesättigten heterocyclischen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Piperazin, Morpholin, Piperidin und Pyrrolidin, derart ausgetauscht sein kann, dass eine
- 10 Bindung zu einem N-Atom des heterocyclischen Restes gebildet wird, wobei die genannten Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenylreste und der heterocyclische Rest mit bis zu zwei Resten substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-OH,
- 15  $C_{0-2}$ -Alkandiyl- $OR^7$ ,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NH<sub>2</sub>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NHR<sup>7</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NHCOR<sup>7</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NR<sup>7</sup>COR<sup>7'</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-CO<sub>2</sub>H,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,
- 20  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-CONH<sub>2</sub>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-CONHR<sup>7</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-CONR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, Phenyl und einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroarylrest, wobei der Heteroarylrest ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, enthält, wobei ferner der Phenyl- und der Heteroarylrest mit bis zu
- 25 zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> und SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, substituiert sein kann und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxo- oder Ethan-1,2-diylbisoxogruppe tragen kann, wobei der Piperazinrest an einem zweiten Stickstoffatom auch mit
- 30  $R^7$ , COR<sup>7</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> substituiert sein kann,

-7-

wobei  $R^7$  und  $R^7'$  unabhängig voneinander gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen ausgewählt werden können,

- 5  $R^3$  ein oder zwei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:
- Wasserstoff,  
F, Cl, Br,  
OH,  $OR^4$ ,  $OCOR^4$ ,  $CONHR^4$ ,  
10  $COR^4$ ,  
CN, COOH,  $COOR^4$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR^4$ ,  $CONR^4R^4'$ ,  $CONHOH$ ,  
 $CONHOR^4$ ,  
 $SR^4$ ,  $SOR^4$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^4$ ,  $SO_2NR^4R^4'$ ,  
 $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^4$ ,  $NR^4R^4'$ ,  
15  $NHSO_2R^4$ ,  $NR^4SO_2R^4'$ ,  $NHSO_2R^6$ ,  $NR^4SO_2R^6$ ,  
 $NHCOR^4$ ,  $NHCOOR^4$ ,  $NHCONHR^4$  und  $R^4$ ,  
wobei die Reste  $R^4$ ,  $R^4'$  und  $R^6$  unabhängig voneinander gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen ausgewählt werden,
- 20 **A** eine Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $C_{1-10}$ -Alkandiyl,  $C_{2-10}$ -Alkendiyl,  $C_{2-10}$ -Alkindiyl und ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl- $C_{3-7}$ -Cycloalkandiyl- $C_{0-3}$ -Alkandiyl),  
wobei in einem fünfgliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied Ring-N oder Ring-O sein kann und in einem sechs- oder siebengliedrigen  
25 Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder Ring-N- und/oder Ring-O-Atome sein können, wobei die Ring-N-Atome gegebenenfalls mit  $C_{1-3}$ -Alkyl oder  $C_{1-3}$ -Alkanoyl substituiert sein können,  
wobei in den oben genannten aliphatischen Ketten ein C-Atom gegen O, NH, N- $C_{1-3}$ -Alkyl oder N- $C_{1-3}$ -Alkanoyl ausgetauscht sein  
30 kann und wobei Alkyl- oder Cycloalkylgruppen optional mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend =O, OH, O- $C_{1-3}$ -Alkyl,  $NH_2$ , NH- $C_{1-3}$ -Alkyl, NH- $C_{1-3}$ -Alkanoyl,  $N(C_{1-3} \text{ Alkyl})_2$ ,



-8-

N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)(C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl), substituiert sein können,

- B** ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend COOH, COOR<sup>5</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CONHR<sup>5</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, CONHOH, CONHOR<sup>5</sup> und
- 5 Tetrazolyl, jeweils gebunden an ein C-Atom der Gruppe **A**, wobei die Reste R<sup>5</sup> und R<sup>5'</sup> unabhängig voneinander gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen gewählt werden,
- 10 **Y** eine Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend O, NH, NR<sup>4</sup>, NCOR<sup>4</sup>, NSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> und NSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> die weiter unten angegebenen Bedeutungen haben,
- 15 wobei in den vorstehenden Resten die Reste, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>7'</sup> die folgenden Bedeutungen haben; darin sind:
- R<sup>4</sup> und R<sup>4'</sup>** unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-3</sub>-Alkynyl und (C<sub>0-3</sub>-Alkandiyl-C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl),
- 20 wobei Alkylreste optional mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend OH, OCH<sub>3</sub> und SCH<sub>3</sub>, substituiert sein können und wobei in einem fünfgliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied Ring-N oder Ring-O sein kann und in einem sechs- oder
- 25 siebengliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder jeweils Ring-N- und/oder Ring-O-Atome sein können, wobei die Ring-N-Atome gegebenenfalls mit C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl substituiert sein können,
- 30 **R<sup>5</sup> und R<sup>5'</sup>** unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl und C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, wobei ein C-Atom gegen O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, N-C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder N-C<sub>1-3</sub>-

-9-

Alkanoyl ausgetauscht sein kann, ferner ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl- $C_{3-7}$ -Cycloalkyl), wobei in einem fünfgliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied Ring-N oder Ring-O sein kann und in einem sechs- oder siebengliedrigen Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder jeweils Ring-N- und/oder Ring-O-Atome sein können, wobei Ring-N-Atome gegebenenfalls mit  $C_{1-3}$ -Alkyl oder  $C_{1-3}$ -Alkanoyl substituiert sein können, sowie ferner ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl-Aryl) und ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, wobei alle zuvor genannten Alkyl- und Cycloalkylreste mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ , OH, O- $C_{1-3}$ -Alkyl,  $NH_2$ , NH- $C_{1-3}$ -Alkyl, NH- $C_{1-3}$ -Alkanoyl, N( $C_{1-3}$ -Alkyl)<sub>2</sub>, N( $C_{1-3}$ -Alkyl)( $C_{1-3}$ -Alkanoyl), COOH, CONH<sub>2</sub> und COO- $C_{1-3}$ -Alkyl, und alle zuvor genannten Aryl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $CF_3$ ,  $C_2F_5$  und SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, substituiert sein können und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxo- oder Ethan-1,2-diylbisoxogruppe tragen können, oder  $R^5$  und  $R^{5'}$  gemeinsam mit dem Amid-N-Atom von **B** einen fünf- bis siebengliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden, der ein weiteres N- oder O- oder S-Atom enthalten kann und der substituiert sein kann mit  $C_{1-4}$ -Alkyl, ( $C_{0-2}$ -Alkandiyl- $C_{1-4}$ -Alkoxy),  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Aryl,

$R^6$  ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl-Aryl) und ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, und wobei die Aryl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>,

-10-

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> und SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxy- oder Ethan-1,2-  
diylbisoxygruppe tragen können,

5  $R^7$  und  $R^{7'}$  unabhängig voneinander  $R^4$  oder  $R^6$ .

In einer bevorzugten Ausführungsform können solche Derivate ausgeschlossen  
sein, bei denen  $R^2$  für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, steht und  $R^1$  mit CN oder  
10 mit C(NH)NH<sub>2</sub> substituiert ist, wenn  $Y$  für NR<sup>4</sup> und  $B$  für COOH oder COOR<sup>5</sup>  
stehen.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch physiologisch verträgliche Salze sowie  
Ester der vorgenannten Verbindungen, insbesondere die Säuresalze der  
15 Stickstoffbasen der erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate, ferner die Salze  
von Carbonsäuren der erfindungsgemäßen Derivate mit Basen sowie die Ester  
der Carbonsäuren der Derivate sowie von Carbonsäuren, die von Carbonsäure-  
Derivaten abgeleitet sind, etwa von Carbonsäureamiden.

20 Die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate können ein chirales Zentrum  
oder mehrere chirale Zentren aufweisen, so dass die Verbindungen in  
mehreren isomeren Formen auftreten können. Die Verbindungen der Formel I  
können auch als Tautomere, Stereoisomere oder geometrische Isomere  
vorliegen. Die Erfindung umfasst auch alle möglichen Isomeren wie E- und Z-  
25 Isomere, S- und R-Enantiomere, Diastereomere, Razemate und Gemische  
derselben einschließlich der tautomeren Verbindungen. Alle diese isomeren  
Verbindungen sind – auch wenn jeweils nicht ausdrücklich angegeben –  
Bestandteil der vorliegenden Erfindung. Die Isomerengemische können nach  
üblichen Methoden, wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder  
30 Salzbildung, in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

-11-

Die in den erfindungsgemäßen Benzimidazolverbindungen enthaltenen Heteroarylgruppen sind aus fünf oder sechs Gerüstatomen aufgebaut und können ein oder zwei Heteroatome enthalten. Heteroatome sind Sauerstoff (O), Stickstoff (N) und Schwefel (S). Beispiele für Heteroarylgruppen sind Pyrrolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl. Wenn die Heteroarylgruppen Teil von  $R^1$  oder  $R^2$  sind, wird die Gruppe über ein C-Atom an das jeweilige N-Atom des Benzimidazolgerüsts gebunden.

Als Arylreste kommen jeweils vor allem der Phenylrest, aber auch der Naphthylrest in Frage. Die Aryl- und Heteroarylreste können in beliebiger Weise an das Benzimidazol-Grundgerüst oder eine andere Gruppe gebunden sein, beispielsweise als 1- oder 2-Naphthyl, als 2-, 3- oder 4-Pyridinyl, 2-Benzothienyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Indol-3-yl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrimidinyl oder Imidazol-1-yl.

Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *sek*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl, *sek*-Pentyl, *tert*-Pentyl, *neo*-Pentyl, *n*-Hexyl, *sek*-Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl. Auch die höheren Homologen umfassen jeweils sowohl die linearen als auch die verzweigten Alkylgruppen, also beispielsweise 2-Ethylhexyl für Octyl und 3-Propyl-hexyl für Nonyl.

Perfluorierte Alkyle sind vorzugsweise  $CF_3$  und  $C_2F_5$ .

Alkenylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielsweise sind Vinyl, 2-Propenyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 1-Butenyl, 1-Methyl-1-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl und 3-Methyl-2-propenyl Alkenylreste im erfindungsgemäßen Sinne.

Alkynylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele hierfür sind Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl und 2-Butinyl.

Unter Cycloalkylgruppen sind jeweils vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen (entspricht C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl).

5

Als gesättigter heterocyclischer Ring bzw. als Cycloalkyl mit einem oder mehreren Heteroatomen werden beispielsweise genannt: Piperidin, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Morpholin, Piperazin, Hexahydroazepin sowie 2,6-Dimethylmorpholin, N-Phenyl-piperazin, Methoxymethyl-pyrrolidin, wobei die Verknüpfung mit einem dem Ring benachbarten C-Atom über gegebenenfalls vorhandene Ring-N-Atome erfolgen kann.

10

In der Erfindungsbeschreibung genannte Alkandiyl-, Alkendiyl-, Alkindiyl- und Cyloalkandiyl-Reste sind gleichbedeutend mit Alkylen, Alkenylen, Alkinylen bzw. Cycloalkylen. Soweit in den allgemeinen Formeln der Alkandiylreste die Anzahl der enthaltenen C-Atome angegeben ist und als untere Bereichsgrenze dieser Anzahl der Wert 0 angegeben ist, ist dieser Alkandiylrest im jeweiligen Falle nicht enthalten.

15

- 20 Als Alkane, Alkene und Alkine für **A** werden beispielsweise genannt: geradkettiges oder verzweigtes Alkandiyl mit einem bis acht C-Atomen, beispielsweise Methandiyl, Ethandiyl, Propandiyl, Butandiyl, Pentandiyl, Hexandiyl, ferner 1-Methylethandiyl, 1-Ethylethandiyl, 1-Methylpropandiyl, 2-Methylpropandiyl, 1-Methylbutandiyl, 2-Methylbutandiyl, 1-Ethylbutandiyl, 2-Ethylbutandiyl, 1-Methylpentandiyl, 2-Methylpentandiyl, 3-Methylpentandiyl sowie analoge Verbindungen. Geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl und Alkindiyl mit zwei bis acht C-Atomen sind Alkendiylgruppen bzw. Alkendiylgruppen mit Doppel- und Dreifachbindungen in allen möglichen Positionen sowie mit allen möglichen Methyl- oder Ethylsubstitutionen. In diesen Resten können jeweils ein oder zwei C-Atome gegen O, NH, N-C<sub>1,3</sub>-Alkyl oder N-C<sub>1,3</sub>-Alkanoyl ausgetauscht sein, wobei die ausgetauschte Gruppe durch mindestens zwei C-Atome von **Y** getrennt ist.
- 25
- 30

Wenn zwei Reste orthoständig stehen, können sie mit dem benachbarten Aromaten einen gemeinsamen Ring bilden. Verbindungen, in denen N-, O- oder S-Atome an olefinische oder acetylenische Mehrfachbindungen gebunden sind, oder in denen mehrere N-, O-, S- oder Halogenatome an das gleiche aliphatische C-Atom gebunden sind, oder in denen N-, O- oder S-Atome unmittelbar aneinander gebunden sind, sind ausgenommen, sofern diese Verknüpfungen nicht explizit, etwa in den im Anspruch genannten funktionellen Gruppen oder in Heteroaromaten definiert sind.

10

Die physiologisch verträglichen Säuresalze der Stickstoffbasen der erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate können mit anorganischen und organischen Säuren gebildet werden, beispielsweise mit Oxalsäure, Milchsäure, Citronensäure, Fumarsäure, Essigsäure, Malein-säure, Weinsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, *p*-Toluolsulfonsäure und Methansulfonsäure.

15

Zur Salzbildung von Säuregruppen, insbesondere Carbonsäuregruppen, sind auch die an-organischen oder organischen Basen geeignet, die zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind, wie beispielsweise Alkalihydroxide, insbesondere Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide, wie Calciumhydroxid, ferner Ammoniak, sowie Amine, wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin und Tris-(hydroxymethyl)-methylamin.

20

Zur Esterbildung sind alle niederen einwertigen, zweiwertigen und dreiwertigen Alkohole geeignet, insbesondere Methanol, Ethanol, *iso*-Propanol und *tert*-Butanol sowie Ethylenglykol und Glycerin.

Besonders bevorzugt sind Benzimidazole mit der allgemeinen Formel I, in denen die nachfolgend angegebenen Reste und Gruppen unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen haben:

30

- $R^1$  eine Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, Furanyl-, Indolyl- oder Benzothienylgruppe, die mit bis zu zwei der folgenden Reste unabhängig voneinander substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:
- 5 F, Cl, Br,  
 $C(NH)NH_2$ ,  $C(NH)NHR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^{4'}$ ,  $C(NR^4)NH_2$ ,  $C(NR^4)NHR^4$ ,  
 $C(NR^4)NR^4R^{4'}$ ,  
 OH,  $OR^4$ ,  $OCOR^4$ ,  $OCONHR^4$ ,  
 10  $COR^4$ ,  $C(NO)R^4$ ,  
 $CN$ ,  $COOH$ ,  $COOR^4$ ,  $CONH_2$ ,  $CONR^4R^{4'}$ ,  $CONHR^4$ ,  $CONHOH$ ,  
 $SR^4$ ,  $SOR^4$ ,  $SO_2R^4$ ,  
 $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^4$ ,  $SO_2NR^4R^{4'}$ ,  
 $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^4$ ,  $NR^4R^{4'}$ ,  $NHCONHR^4$  und  
 15  $R^4$ ,  
 wobei die Reste  $R^4$  und  $R^{4'}$  gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden und  
 wobei zwei Substituenten an  $R^1$  so miteinander verknüpft sein können, dass sie gemeinsam eine Methandiylbisoxy-, Ethan-1,2-diylbisoxy-, Propan-1,3-diyl- oder Butan-1,4-diylgruppe bilden,  
 20 wenn sie zueinander orthoständig sind,
- $R^2$  dasselbe wie weiter oben angegeben,
- 25  $R^3$  ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ , OH,  $OR^4$ ,  $NHSO_2R^6$  und  $NHCOR^4$ ,  
 wobei  $R^4$  und  $R^6$  die weiter unten angegebenen Bedeutungen haben,
- 30  $A$  dasselbe wie weiter oben angegeben,

-15-

**B** ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHR}^5$  und  $\text{CONR}^5\text{R}^{5'}$ ,  
jeweils gebunden an ein C-Atom der Gruppe **A**,  
wobei die Reste  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^{5'}$  gemäß den weiter unten angegebenen  
Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden,

**Y** O

wobei in den vorstehenden Resten die Reste  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{4'}$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{5'}$ ,  $\text{R}^6$   
und  $\text{R}^7$  die folgenden Bedeutungen haben; darin bedeuten:

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^{4'}$  dasselbe wie weiter oben angegeben,

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^{5'}$  unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der  
Gruppe, umfassend  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkynyl, wobei ein  
C-Atom gegen O, S, SO,  $\text{SO}_2$ , NH, N- $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl oder N- $\text{C}_{1-3}$ -Alkanoyl  
ausgetauscht sein kann, ferner ( $\text{C}_{0-3}$ -Alkandiyl- $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl),  
wobei in einem fünfgliedrigen Cycloalkylring ein Ringglied Ring-N  
oder Ring-O sein kann und in einem sechs- oder siebengliedrigen  
Cycloalkylring ein oder zwei Ringglieder jeweils Ring-N- und/oder  
Ring-O-Atome sein können, wobei Ring-N-Atome gegebenenfalls  
mit  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl oder  $\text{C}_{1-3}$ -Alkanoyl substituiert sein können, sowie  
ferner ( $\text{C}_{0-3}$ -Alkandiyl-Phenyl) und ( $\text{C}_{0-3}$  Alkandiyl-Heteroaryl), wobei  
die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei  
Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S  
und O, wobei alle zuvor genannten Alkyl- und Cycloalkylreste mit  
einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ , OH,  
O- $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl,  $\text{NH}_2$ , NH- $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, NH- $\text{C}_{1-3}$ -Alkanoyl,  $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})_2$ ,  
 $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})(\text{C}_{1-3}\text{-Alkanoyl})$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CONH}_2$  und  $\text{COO-C}_{1-3}\text{-Alkyl}$ ,  
und alle zuvor genannten Phenyl- und Heteroarylgruppen mit bis zu  
zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br,  
 $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ , OH,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$  und



-16-

SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, substituiert sein können und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxy- oder Ethan-1,2-diylbisoxygruppe tragen können, oder  $R^5$  und  $R^5$  gemeinsam mit dem Amid-N-Atom von *B* einen fünf- bis siebengliedrigen, gesättigten oder ungesättigten

5 heterocyclischen Ring bilden, der ein weiteres N- oder O- oder S-Atom enthalten kann und der substituiert sein kann mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl, (C<sub>0-2</sub>-Alkandiyl-C<sub>1-4</sub>-Alkoxy), C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Phenyl,

10  $R^6$  eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, und wobei die Phenyl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br,

15 CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> und SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxy- oder Ethan-1,2-diylbisoxygruppe tragen können,

$R^7$  dasselbe wie weiter oben angegeben.

20

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Benzimidazole mit der allgemeinen Formel I, in denen die nachfolgend angegebenen Reste und Gruppen die folgenden Bedeutungen haben:

25  $R^1$  eine Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, Furanyl-, Indolyl- oder Benzothierylgruppe, die mit bis zu zwei der folgenden Reste unabhängig voneinander substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:

F, Cl, Br,

30 OH, OR<sup>4</sup>, OCOR<sup>4</sup>, OCONHR<sup>4</sup>,  
COR<sup>4</sup>, C(NOH)R<sup>4</sup>,  
COOH, COOR<sup>4</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, CONHR<sup>4</sup>, CONHOH,

-17-

$SR^d$ ,  $SOR^d$ ,  $SO_2R^d$ ,  
 $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^d$ ,  $SO_2NR^dR^d$ ,  
 $NO_2$ ,  
 $R^d$ ,

5 wobei die Reste  $R^d$  und  $R^d$  gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden und wobei zwei Substituenten an  $R^d$  so miteinander verknüpft sein können, dass sie gemeinsam eine Methandiylbisoxy-, Ethan-1,2-diylbisoxy-, Propan-1,3-diyl- oder Butan-1,4-diylgruppe bilden, wenn sie zueinander orthoständig sind,

10  $R^2$  ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $C_{1-6}$ Alkyl, ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl- $C_{3-7}$ -Cycloalkyl) und  $C_{3-6}$ Alkenyl, wobei die genannten Alkyl- und Alkenylreste substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $-OH$ ,  $-OR^7$ ,  
15  $-NH_2$ ,  $-NHR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-NHCOR^7$ ,  $-NR^7COR^7$ ,  $-NHSO_2R^7$ ,  $-NR^7SO_2R^7$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR^7$ ,  $-CONR^7R^7$ , einen gesättigten heterocyclischen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Piperazin, Morpholin,  
20 Piperidin und Pyrrolidin, der über das N-Atom gebunden ist, Phenyl und einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroarylrest, wobei der Heteroarylrest ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, enthält, wobei ferner der Phenyl- und der Heteroarylrest mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der  
25 Gruppe, umfassend F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $NO_2$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_2F_5$  und  $SO_2NH_2$ , substituiert sein kann und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxy- oder Ethan-1,2-diylbisoxygruppe tragen kann, wobei der Piperazinrest an einem zweiten Stickstoffatom auch mit  
30  $R^7$ ,  $COR^7$  oder  $SO_2R^7$  substituiert sein kann, wobei  $R^7$  und  $R^7$  unabhängig voneinander gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen ausgewählt werden können,

- $R^3$       Wasserstoff,
- $A$       geradkettiges oder verzweigtes Alkandiyl mit bis zu 6 C-Atomen,
- 5       $B$       ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHR}^5$  und  $\text{CONR}^5\text{R}^{5'}$ ,  
jeweils gebunden an ein C-Atom der Gruppe  $A$ ,  
wobei die Reste  $R^5$  und  $R^{5'}$  gemäß den weiter unten angegebenen  
10      Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden,
- $Y$       O
- 15      wobei in den vorstehenden Resten die Reste  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$  und  $R^7$   
die folgenden Bedeutungen haben; darin bedeuten:
- $R^4$  und  $R^{4'}$       unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der  
Gruppe, umfassend  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-4}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{2-3}$ -Alkynyl  
und ( $\text{C}_{0-3}$ -Alkandiyl- $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl),  
20      wobei Alkylreste optional mit einem Rest, ausgewählt aus der  
Gruppe, umfassend  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$  und  $\text{SCH}_3$ , substituiert sein können,
- $R^5$  und  $R^{5'}$       unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der  
Gruppe, umfassend  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkynyl, ( $\text{C}_{0-3}$ -  
25      Alkandiyl- $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl), ( $\text{C}_{0-3}$ -Alkandiyl-Phenyl) und ( $\text{C}_{0-3}$   
Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder  
sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält,  
ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, wobei alle  
zuvor genannten Alkyl- und Cycloalkylreste mit einem Rest,  
30      ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{O-C}_{1-3}$ -  
Alkyl,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH-C}_{1-3}$ -Alkyl,  $\text{NH-C}_{1-3}$ -Alkanoyl,  $\text{N(C}_{1-3}\text{-Alkyl)}_2$ ,  $\text{N(C}_{1-3}\text{-Alkyl)(C}_{1-3}\text{-Alkanoyl)}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CONH}_2$  und  $\text{COO-C}_{1-3}\text{-Alkyl}$ , und alle

-19-

zuvor genannten Phenyl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> und SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, substituiert sein können und/oder auch eine anellierte

5 Methandiylbisoxy- oder Ethan-1,2-diylbisoxygruppe tragen können, oder  $R^5$  und  $R^{5'}$  gemeinsam mit dem Amid-N-Atom von **B** einen fünf- bis siebengliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden, der ein weiteres N- oder O- oder S-Atom enthalten kann und der substituiert sein kann mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl,

10 (C<sub>0-2</sub>-Alkandiyl-C<sub>1-4</sub>-Alkoxy), C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Phenyl,

$R^7$  und  $R^{7'}$  unabhängig voneinander  $R^4$  oder  $R^6$ ,

15  $R^6$  eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, und wobei die Phenyl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br,

20 CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> und SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxy- oder Ethan-1,2-diylbisoxygruppe tragen können.

Die Gruppierung **Y-A** wird in einer bevorzugten Ausführungsform durch eine *n*-

25 Pentandiyloxy-Gruppe (-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-O-) wiedergegeben, die über das O-Atom an das Benzimidazolgerüst gebunden ist. Alternativ können auch Gruppierungen mit kürzeren oder längeren Alkandiylresten eingesetzt werden, beispielsweise *n*-Butandiyl oxy oder *n*-Hexandiyl oxy.  $R^3$  steht vorzugsweise für Wasserstoff.

30 Die Endgruppe **B** steht vorzugsweise für COOH, COOR, wobei **R** insbesondere C<sub>1-4</sub>-Alkyl wie Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl oder *tert*.Butyl sein kann, oder eine Amidgruppe, beispielsweise eine C<sub>1-6</sub>-Alkylamidogruppe, wobei Alkyl

-20-

insbesondere *iso*-Propyl oder *iso*-Butyl sein kann, eine Dialkylamidogruppe, wobei Alkyl insbesondere Methyl sein kann, oder eine 3-Alkoxy-propandiy-aminogruppe, wobei Alkoxy eine Methyloxy, *iso*-Butyloxy oder *iso*-Pentyloxygruppe sein kann.

5

Vorzugsweise steht der Substituent **B-A-Y** in 5- oder 6-Stellung am Benzimidazolgrundgerüst.

Besonders bevorzugte Benzimidazolderivate sind in Tabelle 1 angegeben.

10

Die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate hemmen die Aktivierung der Mikroglia. Unter Mikroglia werden hier die Makrophagen des Gehirns verstanden. Daher betrifft die Erfindung auch die Verwendung dieser Derivate zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziierten Erkrankungen sowie zur Prophylaxe gegen diese Erkrankungen. Dabei ist auch eine entsprechende Verwendung von solchen Derivaten mit der allgemeinen Formel I eingeschlossen, bei denen **B** auch für Wasserstoff und **Y** auch für eine Bindung stehen können.

15

Die Verbindungen der Formel I inhibieren die Aktivierung der Mikroglia und die Produktion von Interleukin 12 (IL 12) und Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ). Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I, sowie deren optischer oder geometrischer Isomere oder deren Tautomere oder physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prevention einer mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziierten Erkrankung sowie einer durch Überproduktion von IL 12 und IFN $\gamma$  ausgelösten Erkrankung und zur Induktion von Interleukin 10 (IL-10).

20

Auf Grund ihrer Fähigkeit, die Aktivierung der Mikroglia zu inhibieren und die Produktion von IL 12 und TNF $\alpha$  in Monozyten/Makrophagen und die INF $\gamma$  Produktion in T-Zellen und NK-Zellen zu unterbrechen und die Induktion der IL-10-Produktion zu erhöhen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur

25

30

-21-

Behandlung zahlreicher Erkrankungen geeignet, die durch die verstärkte Produktion von Cytokinen, wie z.B.  $\text{TNF}\alpha, \beta$ ,  $\text{IFN}\gamma$ , IL 2 und IL 12 ausgelöst werden, wie inflammatorische Erkrankungen, Autoimmun-Erkrankungen, allergische und infektiöse Erkrankungen, Toxin-induzierte Entzündungen, pharmakologisch ausgelöste Entzündungsreaktionen sowie pathophysiologisch relevante Entzündungsreaktionen derzeit unklarer Genese.

Beispiele für inflammatorische und autoimmune Erkrankungen sind: chronische inflammatorische Darm-Erkrankungen (Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis), Arthritis, allergisches Kontaktekzem, Psoriasis, Pemphigus, Asthma, Multiple Sklerose, Diabetes, Typ-I Insulin-abhängiger Diabetes Mellitus, Rheumatoide Arthritis, Lupus-Erkrankungen und andere Kollagenosen, Graves' Disease, Hashimoto's Disease, "Graft-versus-host-Disease" und Transplantatabstoßung.

Beispiele für allergische, infektiöse und Toxin-ausgelöste und Ischämie-ausgelöste Erkrankungen sind: Sarkoidose, Asthma, hypersensitive Pneumonitis, Sepsis, septischer Schock, Endotoxin-Schock, Toxisches Schocksyndrom, Toxisches Leberversagen, ARDS (Akutes Atemnot-Syndrom), Eklampsie, Kachexie, akute Virusinfektionen (z.B. Mononukleose, fulminante Hepatitis), Organschädigung nach Reperfusion.

Ein Beispiel für eine pharmakologisch ausgelöste Entzündung mit pathophysiologischer Relevanz ist die "first dose response" nach Gabe von Anti-T-Zellantikörpern wie OKT3.

Ein Beispiel für systemische Entzündungsreaktionen derzeit unklarer Genese ist die Eklampsie.

Beispiele für neuroinflammatorische Erkrankungen, die mit einer Mikroglia-Aktivierung assoziiert sind, sind AIDS-Dementia, Amyotrophe Lateralsklerose, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Down's Syndrome, diffuse Lewy Body Krankheit,

-22-

Huntington's Krankheit, Leukencephalopathy, Multiple Sklerose, Parkinsonsche Krankheit, Picksche Krankheit, Alzheimersche Krankheit, Schlaganfall, temporäre Lobe-Epilepsie und Tumore. Daher betrifft die Erfindung auch die Verwendung der angegebenen Benzimidazolderivate zur Behandlung dieser Erkrankungen sowie zur Prophylaxe gegen diese Erkrankungen.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate bei der Behandlung und Prophylaxe von mit einer Mikroglia assoziierten Erkrankungen ist überraschend, da bisher Benzimidazolderivate nur für die Behandlung von Thrombosen und Artherosklerose [EP 0 531 883 A1, EP 0 104 727 A1, WO 97/12613 A1], Zystitis [WO 97/33873 A1] und Erkrankungen, die mit einem  $\beta$ -Amyloid-Peptid [US-A-5,552,426] sowie einer verstärkten Aktivierung von Ca-Kanälen [EP 0 520 200 A2] assoziiert sind, beschrieben worden sind, aber ein Effekt auf Mikroglia nicht bekannt ist.

In Beispiel 114 ist beschrieben, wie die Hemmung der Mikroglia-Aktivierung gemessen werden kann. Die Mikroglia können dabei durch verschiedene Stimuli aktiviert werden, wie beispielsweise mit A $\beta$ -Peptid [ $\beta$ -Amyloid, Araujo, D.M. and Cotman, C.M., *Brain Res.* 569, 141-145 (1992)], mit Prion-Protein, Zytokinen oder durch Zellfragmente [Combs, C.K. et al. (1999) *J. Neurosci.*, 19, 928-939, Wood, P.L. (1998) *Neuroinflammation: Mechanisms and Management*, Humana Press].

Die Stimulierung mit dem A $\beta$ -Peptid entspricht der pathophysiologischen Situation bei der Alzheimerschen Krankheit. In diesem Test zeigten die erfindungsgemäßen Substanzen bei Stimulierung mit dem A $\beta$ -Peptid eine Hemmung der Mikroglia-Aktivierung. Die Hemmung der Mikroglia-Aktivierung durch die erfindungsgemäßen Substanzen führt zu einer starken Reduktion der Cytokinproduktion und -sekretion, beispielsweise von IL1 $\beta$  und TNF $\alpha$  (gemessen durch ELISA und mRNA-Expressionsanalyse), und zu einer verminderten Sekretion von reaktiven Sauerstoff/Stickstoff-Intermediaten. Es werden also gleich mehrere Entzündungsfaktoren gehemmt.

Die *in vivo*-Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Substanzen wird in einem MCAO-Modell in Ratten gezeigt. Dieses Modell simuliert den Zustand eines Schlaganfalls. Die erfindungsgemäßen Substanzen reduzieren die Mikroglia-  
5 Aktivierung, die bei akuten Hirnlesionen in den Gehirnen der Tiere auftritt.

Die Inhibition der Zytokin-Produktion wird beispielsweise durch Messung von TNF $\alpha$  und Interleukin 12 in Lipopolysaccharid (LPS) stimulierten THP-1 Zellen dargestellt.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die TNF $\alpha$  und Interleukin 12 Produktion in Lipopolysanharid (LPS) stimulierten THP-1 Zellen. Zur Darstellung des Einflusses der Substanzen auf die T-Zell-Aktivierung wird beispielsweise die Messung der INF $\gamma$  Sekretion eingesetzt. Die  
15 erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die INF $\gamma$  Produktion von peripheren mononukleären Blutzellen.

20 Ferner betrifft die Erfindung pharmazeutische Mittel, die eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie einen oder mehrere Trägerstoffe enthalten. Die pharmazeutischen Mittel bzw. Zusammensetzungen der Erfindung werden mit üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und üblichen pharmazeutischen und  
25 technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in an sich bekannter Weise hergestellt. Bevorzugte Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen, enteralen oder parenteralen, beispielsweise *i.p.* (intraperitonealen), *i.v.* (intravenösen), *i.m.* (intramuskulären), oder perkutanen, Applikation geeignet ist. Solche  
30 Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Pulver, Cremes, Salben, Lotionen, Flüssigkeiten, wie Sirupe, Gele, injizierbare Flüssigkeiten, beispielsweise zur *i.p.*, *i.v.*, *i.m.*, oder per-



-24-

kutanen Injektion usw. Weiterhin sind auch Depotformen, wie implantierbare Zubereitungen, sowie Suppositorien geeignet. Dabei geben die einzelnen Zubereitungen die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate je nach deren Art allmählich oder die gesamte Menge in kurzer Zeit an den Körper ab.

5

Zur oralen Verabreichung können Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees und Flüssigkeiten oder andere bekannte orale Darreichungsformen als pharmazeutische Präparate eingesetzt werden. In diesem Falle können die Arzneimittel in der Weise formuliert sein, dass sie die Wirkstoffe entweder in  
10 kurzer Zeit freisetzen und an den Körper abgeben oder eine Depotwirkung aufweisen, so dass eine länger anhaltende, langsame Zufuhr von Wirkstoff zum Körper erreicht wird. Die Dosierungseinheiten können neben dem mindestens einen Benzimidazolderivat einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Träger enthalten, beispielsweise Stoffe zur Einstellung der Rheologie des  
15 Arzneimittels, oberflächenaktive Stoffe, Lösungsvermittler, Mikrokapseln, Mikropartikel, Granulate, Verdünner, Bindemittel, wie Stärke, Zucker, Sorbit und Gelatine, ferner Füllstoffe, wie Kieselsäure und Talkum, Gleitmittel, Farbstoffe, Duftstoffe und andere Stoffe.

20 Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose,  
25 Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog zu den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten  
30 Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titanoxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die

-25-

Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate können auch in Form einer Lösung formuliert werden, die für die orale Verabreichung bestimmt ist und die neben dem aktiven Benzimidazolderivat als Bestandteile ein pharmazeutisch verträgliches Öl und/oder eine pharmazeutisch verträgliche lipophile, oberflächenaktive Substanz und/oder eine pharmazeutisch verträgliche hydrophile, oberflächenaktive Substanz und/oder ein pharmazeutisch verträgliches wassermischbares Lösungsmittel enthält.

Um eine bessere Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Wirkstoffe zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinchlatrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin oder deren Derivaten umgesetzt.

Falls Cremes, Salben, Lotionen und äusserlich anwendbare Flüssigkeiten eingesetzt werden sollen, müssen diese so beschaffen sein, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen dem Körper in ausreichender Menge zugeführt werden. In diesen Darreichungsformen sind Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Stoffe zur Einstellung der Rheologie der Arzneimittel, oberflächenaktive Mittel, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Verdüner, Stoffe zur Erhöhung der Permeationsfähigkeit für die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate durch die Haut, Farbstoffe, Duftstoffe und Hautschutzmittel, wie Konditionierer und Feuchteregulatoren. Zusammen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen können auch andere Wirkstoffe in dem Arzneimittel enthalten sein [Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seiten 1 - 39; J. Pharm. Sci., 52, 918 ff. (1963); H. v. Czetsch-

-26-

Lindenwald, *Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete*; Pharm. Ind., 2, 72 ff (1961); Dr. H. P. Fiedler, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Cantor AG, Aulendorf/Württ., 1971].

- 5 Die erfindungsgemäßen Substanzen können auch in geeigneten Lösungen, wie beispielsweise physiologischer Kochsalzlösung, als Infusions- oder Injektionslösung zur Anwendung kommen. Für die parenterale Applikation können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel sind insbesondere ölige
- 10 Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsamensöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.
- 15 Zur Formulierung eines injizierbaren Präparats kann ein beliebiger flüssiger Träger verwendet werden, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen gelöst oder emulgiert sind. Diese Flüssigkeiten enthalten häufig auch Stoffe zur Regulation der Viskosität, oberflächenaktive Stoffe, Konservierungsstoffe, Lösungsvermittler, Verdünner und weitere Zusatzstoffe, mit denen die Lösung
- 20 isotonisch eingestellt wird. Zusammen mit den Benzimidazolderivaten können auch andere Wirkstoffe verabreicht werden.

- Es ist auch möglich, die erfindungsgemäßen Substanzen in ein transdermales System einzuarbeiten und sie damit transdermal zu applizieren. Hierzu werden
- 25 die Benzimidazolderivate in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats, beispielsweise subkutan, angewendet. Derartige Präparate können so formuliert sein, dass eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird. Hierzu können bekannte Techniken eingesetzt werden, beispielsweise sich auflösende oder mit einer Membran arbeitende Depots. Implantate können
- 30 als inerte Materialien beispielsweise biologisch abbaubare Polymere oder synthetische Silikone, beispielsweise Silikonkautschuk, enthalten. Die

-27-

Benzimidazolderivate können ferner zur perkutanen Verabreichung beispielsweise in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Substanzen der allgemeinen Formel I  
5 wird vom behandelnden Arzt bestimmt und hängt unter anderem von der verabreichten Substanz, dem Verabreichungsweg, der zu behandelnden Erkrankung und von der Schwere der Erkrankung ab. Die tägliche Dosis beträgt nicht mehr als 1000 mg, vorzugsweise nicht mehr als 100 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in zwei oder mehrere  
10 Tagesdosen gegeben werden kann.

Die erfindungsgemäßen Benzimidazolderivate werden analog zu bekannten Verfahren hergestellt: Verfahren zu deren Herstellung sind beispielsweise in EP 0 531 883 A1 beschrieben. Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen  
15 nicht beschrieben wird, sind die Ausgangsverbindungen bekannt und käuflich, oder die Verbindungen werden analog zu den beschriebenen Verfahren synthetisiert. Nachfolgend wird die Herstellung einiger Vorstufen, Zwischenprodukte und Produkte exemplarisch beschrieben.

20 Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen bedient man sich beispielsweise folgender Verfahren:

Als mögliche Verfahren neben anderen seien die folgenden erwähnt:

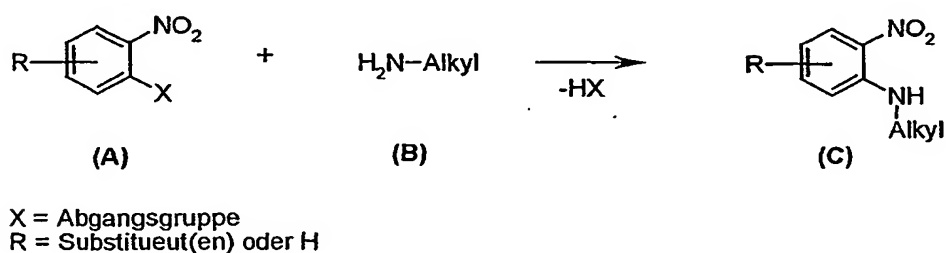
25

1. Durch Reaktion von Alkylaminen (**B**) mit ortho-abgangsgruppen-substituierten (bevorzugt halogensubstituierten) Nitrobenzolderivaten können N-Aryl-2-nitrobenzole (**C**) unter diversen Reaktionsbedingungen erzeugt werden, wie zum Beispiel durch Erwärmen der Reaktanden ohne oder mit  
30 einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie z. B. Alkyl- oder Halogenbenzolen. Auch kann das als Reaktand verwendete Amin im Überschuss als Lösungsmittel eingesetzt werden. Die Umsetzungen werden sowohl ohne als

-28-

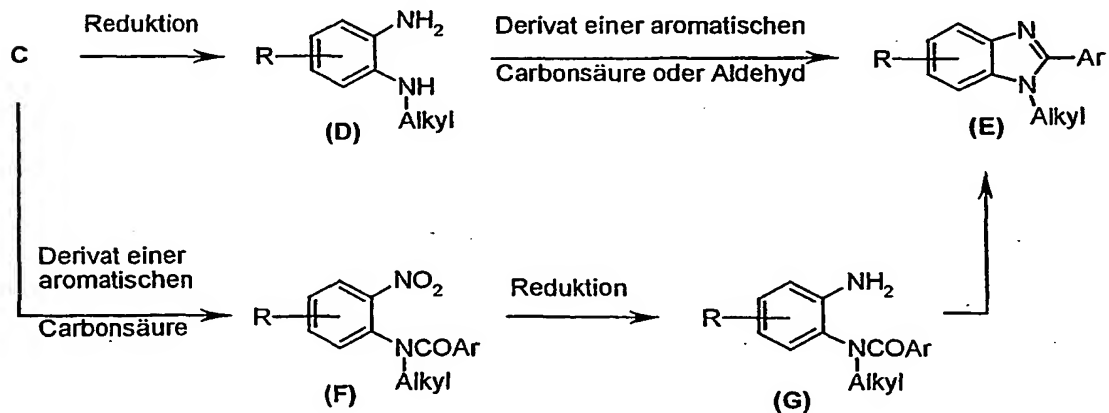
auch mit Basen (beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumhydrid) durchgeführt. Auch finden weitere Hilfsstoffe wie z. B. Kupfersalze Verwendung. Beispiele für die hier angegebene Vorgehensweise finden sich in zahlreichen Arbeiten wie etwa in: D. Jerchel, H. Fischer, M. Graft, *Ann. Chem.*, 575, 162 (1952) CAS, 53 (2138); R-A. Abramovitch, *Can. J. Chem.*, 38, 2273, 1960).

## SCHEMA 1



- 10 Die so erhaltenen *N*-Alkylnitroanilinderivate lassen sich auf verschiedenen Wegen in 1,2-disubstituierte Benzimidazole (**E**) überführen:

## SCHEMA 2



-29-

Die Nitrogruppe (**C**  $\rightarrow$  **D** bzw. **F**  $\rightarrow$  **G**) wird bevorzugt durch Hydrierung in polaren Lösungsmitteln wie Essigsäure, niederen Alkoholen oder Essigestern unter Zugabe von Katalysatoren, wie Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, oder durch chemische Reduktion beispielsweise mit Zinn in Salzsäure,  $\text{SnCl}_2$   
5 [F.D. Bellamy, *Tet. Lett.*, (1984)] oder Fe/Essigsäure [D.C. Owsly, J.J. Bloomfield, *Synthesis*, 118, 150 (1977)] reduziert.

Aus den Diaminen vom Typ **D** sind durch Umsetzung mit Säurederivaten wie Orthoestern, Iminoestern, Säureanhydriden, Aldehyden oder auch freien  
10 Carbonsäuren mit oder ohne saure Katalyse und/oder wasserentziehenden Mitteln Benzimidazole vom Typ **E** erhältlich. Als Beispiel sei hier die Darstellung von 1,2-Diphenylbenzimidazol aus Benzoesäure und *N*-Phenyl-*o*-phenylendiamin unter Verwendung von Triphenylphosphinoxid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid angeführt [J. B. Hendrickson, M.S. Hussoin,  
15 *J. Org. Chem.*, 52, 4137 (1987)].

Die Verbindungen vom Typ **C** werden nach an sich bekannten Methoden unter Verwendung geeigneter Säurederivate, wie beispielsweise mit Säureanhydriden oder Säurechloriden, in geeigneten Lösungsmitteln, wie aromatischen  
20 Kohlenwasserstoffen oder halogenierten Kohlenwasserstoffen, mit oder ohne Zusatz von Hilfsbasen wie etwa Triethylamin oder Pyridin in die Amide **F** überführt. Der Ringschluss der Verbindungen vom Typ **G** zu **E** erfolgt nach an sich bekannten Verfahren beispielsweise unter Verwendung von Salzsäure, gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsvermittlers, wie einem niederen  
25 Alkohol, bevorzugt Methanol, oder mit wasserentziehenden Mitteln, wie beispielsweise Polyphosphorsäure, Phosphoroxchlorid oder ähnlichen, gegebenenfalls unter Zusatz inerte Lösungsmittel, wie beispielweise aromatischen oder halogenierten Kohlenwasserstoffen, bei Temperaturen von 0°C bis 150°C, bevorzugt von 10°C bis 120°C. Bei Verwendung von aroma-  
30 tischen Aldehyden ist Nitrobenzol das bevorzugte Lösungsmittel, um die Oxidation des primär gebildeten Benzimidazolins in situ durchführen zu können. Für den Fachmann ist es selbstverständlich, dass die Substituenten **R** mit den im Verlauf der Synthesesequenz verwendeten Reagenzien und

-30-

Reaktionsbedingungen verträglich sein müssen. Gegebenenfalls können die Substituenten später modifiziert werden.

2. Ein zweiter Zugang bedient sich einer direkten N-Alkylierung von vorgefertigten Benzimidazolen, beispielsweise nach Roth et al.; *J. Med. Chem.*, 40, 4199-4207 (1997). Hierzu wird ein 1H-Benzimidazol zunächst mit einer Base wie Natriumhydrid deprotoniert und anschliessend mit der Elektrophilkomponente wie Alkylhalogeniden umgesetzt.
10. Wird das Strukturelement **B-A-Y** (Formel I) in geschützter oder ungeschützter Form wegen Unverträglichkeit mit den Reaktionsbedingungen während der jeweiligen Benzimidazolsynthese oder aus sonstigen synthetischen Gründen erst nach abgeschlossener Benzimidazolsynthese etabliert, so sind je nach mitgebrachten Substituenten  $R^3$  am Benzolring des Benzimidazoles verschiedene Vorgehensweisen zur Etablierung des **B-A-Y**-Strukturelementes (Formel I) möglich, wobei, was dem Fachmann selbstverständlich ist, eine Verträglichkeit der verwendeten Methoden mit den Arylsubstituenten und weiteren Resten  $R^3$  berücksichtigt werden muss.
20. Im folgenden sind einige Möglichkeiten zur Etablierung des **B-A-Y**-Strukturelements aufgezeigt:
- Sauerstoff kann in freier Form (z. B.  $R = OH$  in Formel (A)) oder auch in geschützter Form, beispielsweise als Alkylether [vgl. beispielsweise B.D. Jerchel, H. Fischer, M. Graft, *Ann. Chem.*, 575, 162 (1952)] von vornherein als Substituent in eine Benzimidazolsynthese mitgebracht werden. Durch Alkyletherspaltung mit z. B. konzentrierter Bromwasserstoffsäure unter eventueller Zuhilfenahme von Lösungsvermittlern wie halogenierten Kohlenwasserstoffen oder auch mit Bortribromid in inerten Lösungsmitteln wie etwa Dichlormethan lässt sich die Hydroxylgruppe freisetzen. Die Hydroxylfunktion lässt sich nach bekannten Methoden mit gegebenenfalls eine endständige Gruppe **B** (Formel I), oder eine Vorstufe davon enthaltenden Alkyl-

-31-

, Allyl- und Benzylhalogeniden zu den Ethern umsetzen, wobei die Umsetzung mit den Alkylierungsmitteln bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie etwa Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethern, wie etwa Tetrahydrofuran oder auch niederen Ketonen, wie Aceton oder Methylethylketon, unter Zugabe von Basen, wie Alkali- und Erdalkalihydriden, bevorzugt jedoch Natriumhydrid, oder unter Zugabe von Alkalicarbonaten, wie Kalium- oder Cäsiumcarbonat, durchgeführt wird in einem Temperaturbereich von 0°C bis 120°C. Des weiteren kann eine Umsetzung in einem Zweiphasensystem unter Phasentransferkatalyse erfolgen, wobei die Reaktanden in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel gelöst werden wie beispielsweise in Halogenalkanen, bevorzugt jedoch in Dichlormethan. Die andere Phase ist ein festes Alkalihydroxid, bevorzugt Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder auch eine konzentrierte wässrige Lösung des betreffenden Hydroxids. Als Phasentransferkatalysatoren werden beispielsweise quartäre Ammoniumsalze verwendet. Reaktionen unter Phasentransferkatalyse werden bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt. Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel A (mit R = OH) in Dimethylformamid gelöst und unter Zugabe von Cäsiumcarbonat mit 6-Bromhexansäuremethylester bei Temperaturen von 0°C bis 50°C zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt. Die Spaltung des Esters durch saure oder alkalische Hydrolyse lässt sich nach den dem Fachmann bekannten Methoden durchführen, wie beispielsweise mit basischen Katalysatoren wie beispielsweise mit Alkali- oder Erdalkalicarbonaten oder -hydroxiden in einem Alkohol oder der wässrigen Lösung eines Alkohols. Als Alkohole kommen aliphatische Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Butanol etc. in Betracht, vorzugsweise jedoch Methanol. Auch wässrige Lösungen von Ethern wie Tetrahydrofuran finden Verwendung. Als Alkalicarbonat und -hydroxide seien Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze genannt. Bevorzugt sind die Lithium- und Natriumsalze. Als Erdalkalicarbonat und -hydroxide eignen sich beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumhydroxid und Bariumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt allgemein bei -10°C bis 70°C, vorzugsweise jedoch bei 25°C. Die Esterspaltung kann jedoch auch unter sauren Bedingungen, wie etwa in wässriger Salzsäure,



-32-

gegebenenfalls unter Zuhilfenahme eines Lösungsvermittlers, wie etwa einem niederen Alkohol, bevorzugt Methanol, erfolgen.

- Statt Carbonsäuregruppen können die Alkylierungsreagenzien auch Phosphon- bzw. Sulfonsäuregruppen in geschützter Form tragen, aus welchen sich dann die entsprechenden Sulfon- bzw. Phosphonsäuren freisetzen lassen. Des weiteren können die Alkylierungsreagenzien neben dem Halogenatom als weitere funktionelle Gruppe ein Tetrazol in geschützter Form, beispielsweise trityliert, tragen, woraus dann nach der Alkylierung das Tetrazol freigesetzt wird.
- 5 Aus einem im Alkylierungsreagenz vorhandenen oder auch nachträglich generierten Nitril lässt sich später ebenfalls ein Tetrazol herstellen. Hierzu wird das Alkylierungsprodukt mit einem Azid, wie etwa Tributylzinnazid oder Natriumazid, in einem geeigneten Lösungsmittel wie beispielsweise aromatischen Kohlenwasserstoffen durch Erwärmung zur Reaktion gebracht.
- 10 Auch lässt sich ein Nitril durch Hydrolyse in eine Carbonsäurefunktion überführen. Die Alkylierungsreagenzien können auch funktionelle Gruppen wie etwa Hydroxylfunktionen in freier oder geschützter Form enthalten, welche sich nach Überführung in Abgangsgruppen, wie beispielsweise Tosylat, Mesylat, Bromid oder Jodid, beispielsweise gegen Phosphonsäurebausteine, Cyanide, Amine, Alkyl-, Aryl-, oder Heteroarylbausteine austauschen lassen. Auch können die Alkylierungsreagenzien funktionelle Gruppen, wie beispielsweise Halogene oder gegebenenfalls geschützte Amino- oder Mercaptogruppen, enthalten.
- 15 20 25 Die Etablierung von **B-A-Y**-Fragmenten (Formel I) kann beispielsweise auch auf einem der im folgenden genannten Wege durchgeführt werden.

- Mit Hilfe von Übergangsmetallkatalysatoren wie etwa Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, Nickelanaloga oder anderen Übergangsmetallkomplexen mit oder ohne Hilfsbasen wie etwa Alkalicarbonaten oder Alkalihydrogencarbonaten in fester Form oder aber als wässrige Lösung oder auch mit tertiären Aminen lassen sich in geeigneten Lösungsmitteln wie etwa
- 30

-33-

aromatischen Kohlenwasserstoffen, Ethern wie Tetrahydrofuran oder auch anderen Lösungsmitteln wie etwa Dimethylformamid im Temperaturbereich von 0°C bis 120°C Halogensubstituenten ( $Y = \text{Br}, \text{I}$ ) oder die daraus erhältlichen Zinnorganyle an Benzimidazolen der Struktur (**H**):

5

und Hydroxylgruppen via deren Perfluoralkansulfonsäureestern ( $Y = \text{OSO}_2\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ ) beispielsweise gegen Alken-, Alkin-, Allyl-, Benzyl- oder auch Cyanosubstituenten aus-tauschen; vgl. hierzu beispielsweise F.J. McQuillin et al, "Transition metal organometallics for organic synthesis", Cambridge University Press 1991, und dort zitierte Literatur, *Chem Rev.*, 1989, **43** (89) und dort zitierte Literatur, *Adv. Chem. ser.*, 1974, **252** (132) oder auch *Tet. Lett.*, 1986, 1171 (27).

15

Je nach angestrebter Substitution sind die Substituenten  $R^3$  von vornherein in den Synthesebausteinen enthalten oder werden nach Bedarf an geeigneter Stelle der betreffenden Synthesesequenz etabliert beziehungsweise aus mitgebrachten geeigneten Vorläufern generiert. So lassen sich mitgebrachte Nitrogruppen zu den entsprechenden Aminen nach bereits oben beschriebenen Verfahren reduzieren und in Carboxiaminogruppen überführen. Sulfonylaminogruppen sind aus den Aminoverbindungen nach Standardverfahren zugänglich. So wird zum Beispiel ein Amin oder sein Hydrochlorid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff beispielsweise Toluol oder einem Halogenalkan beispielsweise Dichlormethan unter Zuhilfenahme einer Base, wie etwa Triethylamin oder Pyridin, mit einem Sulfonsäurehalogenid bei 0°C bis 120°C umgesetzt. Nitrile können zum Beispiel mit Grignardreagenzien oder Lithiumorganylen in Ketone überführt werden oder zu Säuren beziehungsweise Amiden hydrolysiert werden. Für den Fachmann ist selbstverständlich, dass die hier verwendeten Reaktionsbedingungen mit den restlichen im Molekül befindlichen Gruppierungen verträglich sein müssen.

30

-34-

Die freien Säurederivate der Formel I können nach diversen, literaturbekannten Verfahren in Amidderivate oder Esterderivate der Formel I überführt werden.

Die Carbonsäureesterderivate der Formel I können nach diversen,

- 5 literaturbekannten Verfahren zu den Alkoholderivaten der Formel I reduziert werden, die ihrerseits nach diversen, literaturbekannten Verfahren zu den acylierten Alkoholderivaten oder zu Urethan- oder Thiourethanderivaten der Formel I umgesetzt werden können.

- 10 Die freien Säurederivate der Formel I lassen sich auch mit geeigneten Mengen der entsprechenden anorganischen Basen unter Neutralisierung in Salze überführen. Beispielsweise erhält man beim Lösen der entsprechenden Säuren in Wasser, welches stöchiometrische Mengen der Base enthält, nach Abdampfen des Wassers oder nach Zugabe eines mit Wasser mischbaren
- 15 Lösungsmittels, zum Beispiel Alkohol oder Aceton, das feste Salz.

- Die Aminsalze können in üblicher Weise hergestellt werden. Dazu löst man die entsprechende Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, Aceton, Diethylether oder Benzol, und setzt ein bis fünf Äquivalente
- 20 des jeweiligen Amins dieser Lösung zu. Dabei fällt das Salz gewöhnlich in fester Form an oder wird nach dem Verdampfen des Lösungsmittels in üblicher Weise isoliert.

- Die Clathrate mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin werden analog der Vorschrift in
- 25 WO-A-87/05294 erhalten. Bevorzugt wird  $\beta$ -Cyclodextrin verwendet. Liposomen werden nach dem in *Pharmazie in unserer Zeit*, 11, 98 (1982) beschriebenen Verfahren hergestellt.

- Die besonders bevorzugten Verbindungen lassen sich der Tabelle 1
- 30 entnehmen:

Tabelle 1: Benzimidazolderivate

Nr.	Benzimidazolderivat
1	1-Benzyl-6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
2	1-Benzyl-2-phenyl-6-[(5-( <i>iso</i> -propyloxycarbonyl)pentyl)oxy]-benzimidazol
3	1-Benzyl-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
4	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-methyl-2-phenyl-benzimidazol
5	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1- <i>n</i> -propyl-benzimidazol
6	5-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1- <i>n</i> -propyl-benzimidazol
7	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy- <i>n</i> -propyl)-2-phenyl-benzimidazol
8	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-benzimidazol
9	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy- <i>n</i> -propyl)-2-phenyl-benzimidazol
10	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-benzimidazol
11	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1- <i>iso</i> -propyl-benzimidazol
12	1-Cyclohexyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
13	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-cyclohexyl-2-phenyl-benzimidazol
14	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-1- <i>iso</i> -propyl-benzimidazol
15	1-Allyl-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
16	1-Allyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
17	1-Allyl-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
18	1-Allyl-5-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
19	5-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1-(3-phenyl-prop-2-enyl)-benzimidazol
20	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1-(3-phenyl-prop-2-enyl)-benzimidazol
21	1-[3-(4-Fluor-phenyl)-prop-2-enyl]-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
22	1-[(Ethoxycarbonyl)methyl]-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

23	1-[(Ethoxycarbonyl)methyl]-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
24	1-Cyclohexyl-6-[(5-((3-methyl-butyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
25	1-Cyclohexyl-2-phenyl-6-[(5-(iso-propylaminocarbonyl)pentyl)oxy]-benzimidazol
26	1-Cyclohexyl-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
27	1-Cyclohexyl-6-[(5-((N,N-dimethylamino)carbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
28	1-Cyclohexylmethyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
29	1-Cyclohexylmethyl-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
30	1-[(N,N-Dimethylamino)carbonylmethyl]-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
31	1-[(N,N-Dimethylamino)carbonylmethyl]-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
32	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxypropyl)-2-(4-methyl-phenyl)-benzimidazol
33	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxypropyl)-2-(4-nitro-phenyl)-benzimidazol
34	2-(4-Cyano-phenyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxypropyl)-benzimidazol
35	2-(4-Fluoro-phenyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxypropyl)-benzimidazol
36	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-benzimidazol
37	2-[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
38	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

39	2-(4- <i>tert</i> -Butyl-phenyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
40	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(4-trifluormethyloxy-phenyl)-benzimidazol
41	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-3-yl)-benzimidazol
42	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-4-yl)-benzimidazol
43	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(thien-2-yl)-benzimidazol
44	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(thien-3-yl)-benzimidazol
45	2-(Indol-3-yl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
46	2-(Fur-2-yl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
47	2-(Fur-3-yl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
48	1-((N,N-Diethylamino)carbonylmethyl)-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
49	1-((N,N-Diethylamino)carbonylmethyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
50	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-[2-(methyl)benzothien-3-yl]-benzimidazol
51	2-(4-Hydroxy-phenyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
52	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(4-nitro-phenyl)-benzimidazol
53	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(4-cyano-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
54	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(4-fluor-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

55	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-benzimidazol
56	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
57	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
58	2-(4- <i>tert</i> -Butyl-phenyl)-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
59	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-benzimidazol
60	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-3-yl)-benzimidazol
61	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-4-yl)-benzimidazol
62	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(thien-2-yl)-benzimidazol
63	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(thien-3-yl)-benzimidazol
64	2-(Indol-3-yl)-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
65	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(fur-3-yl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
66	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(fur-2-yl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
67	1-Carboxymethyl-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
68	1-Carboxymethyl-5-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
69	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-1-(3-phenyl-prop-2-enyl)-benzimidazol
70	5-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-1-(3-phenyl-prop-2-enyl)-benzimidazol
71	1-Cyclohexyl-6-[(5-((3,3-dimethyl-ethyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol
72	5-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-[(N,N-dimethylamino)carbonyl)methyl]-2-phenyl-benzimidazol
73	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-[(N,N-dimethylamino)carbonyl)methyl]-2-phenyl-benzimidazol
74	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(4-methyl-phenyl)-benzimidazol
75	5-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-[(N,N-diethylamino)carbonyl)methyl]-2-phenyl-benzimidazol
76	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-[3-methyl-benzothien-2-

	yl]-benzimidazol
77	6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(4-hydroxy-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol
78	1-(3-Methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-nitro-phenyl)-benzimidazol
79	2-(4-Cyano-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)-pentyl)oxy]-benzimidazol
80	2-(4-Fluoro-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)-pentyl)oxy]-benzimidazol
81	1-(3-Methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-benzimidazol
82	2-(4-(N,N-Dimethylamino)phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)amino-carbonyl)pentyl)oxy]-benzimidazol
83	2-(4-Methoxy-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)-oxy]-benzimidazol
84	2-(4- <i>tert</i> -Butyl-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)-pentyl)oxy]-benzimidazol
85	1-(3-Methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-trifluormethyloxy-phenyl)-benzimidazol
86	1-(3-Methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methyl-phenyl)-benzimidazol
87	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-morpholin-4-yl-propyl]-benzimidazol
88	1-(3-Hydroxy-propyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol
89	1-(3-Carboxy-ethyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol
90	1-(3-Methoxycarbonyl-ethyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol
91	1-(3-(N,N-Diethylamino)propyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol



92	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-pyrrolidin-1-yl-propyl]-benzimidazol
93	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-piperidin-1-yl-propyl]-benzimidazol
94	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-[3-(N,N-bis(2-methoxyethyl)amino)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol
95	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-pyrid-2-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol
96	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol
97	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol
98	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-pyrimid-2-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol
99	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(3-imidazol-1-yl-propylamino)propyl]-benzimidazol
100	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-(fur-2-ylcarbonyl)-piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol
101	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(2-hydroxyethyl)amino-propyl]-benzimidazol
102	1-[3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl)propyl]-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol
103	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-imidazol-1-yl-propyl]-benzimidazol
104	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(methylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol
105	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-[N-methyl-N-(trifluormethylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

106	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-[N-methyl-N-(methylsulfonyl)amino)propyl]-benzimidazol
107	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-((2-methylthio-ethyl)carbonyl)amino)propyl]-benzimidazol
108	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-[N-methyl-N-(trimethylmethylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol
109	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(ethylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol
110	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(fur-2-yl-carbonyl)amino)propyl]-benzimidazol
111	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(dimethylmethylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol
112	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(methoxymethylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol
113	6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(pyrid-3-yl-carbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Vorstufen, Zwischenprodukte und Produkte exemplarisch beschrieben. Soweit die Herstellung der

- 5 Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind die Ausgangsverbindungen bekannt und käuflich, oder die Verbindungen werden analog zu den beschriebenen Verfahren synthetisiert.

#### 10 Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:

##### **Nucleophile aromatische Substitution an Fluor/Nitro-Aromaten:**

Ein Gemisch aus 20 mmol eines 3-Fluor-4-nitro-phenolderivats wird mit 80 mmol eines primären Amins ohne Lösungsmittel vier Stunden lang auf 70°C

- 15 erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf ein Ethylacetat/Wasser Gemisch

-42-

gegossen. Man wäscht mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

5

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:****Alkylierung von Hydroxybenzimidazolderivaten und Phenolderivaten mit Alkylhalogeniden**

10

Eine Lösung von 1,85 mmol des Phenolderivats in 12 ml *N,N*-Dimethylformamid wird mit 1,85 mmol Caesiumcarbonat, und 2,24 mmol Alkylbromid oder Alkyljodid versetzt. Bei Verwendung der Alkylbromide werden optional 1,85 mmol Natriumjodid zugesetzt. Man rührt 12 bis 96 Stunden lang, gießt dann auf  
15 Wasser, nimmt mit Ethylacetat auf, wäscht die organische Phase viermal mit Wasser, trocknet diese über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Alternativ zu dieser wässrigen Aufarbeitung kann man das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan versetzen, von den ausfallenden Salzen durch Filtration trennen und das Filtrat im Vakuum einengen. Unabhängig von der  
20 Aufarbeitungsmethode wird der Rückstand durch Kristallisation oder Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 3:**

25

**Reduktion Nitrogruppen, Hydrierung olefinischer Doppelbindungen und hydrogenolytische Spaltung von Benzylethern**

30

Die zu reduzierende Verbindung wird in Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Methanol oder Ethanol oder Gemischen der Lösungsmittel gelöst und an 2 bis 5%  
(bezogen auf die Nitroverbindung) Palladium auf Kohle (10%) bei normalem Druck hydriert. Nach Ende der Wasserstoffaufnahme wird abgesaugt, der Rückstand mit Ethylacetat oder Methanol oder Ethanol gewaschen und das

-43-

Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird in der Regel ohne weitere Reinigung umgesetzt.

-44-

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 4:****Cyclisierung zu Benzimidazolen mit Aldehyden**

1 mmol eines 1,2-Diaminobenzolderivats wird in 3 ml Nitrobenzol gelöst. Dazu  
5 gibt man 1 mmol eines Aryl- bzw. Heteroarylaldehyds. Man erhitzt 2 bis 6  
Stunden lang auf 150 °C und lässt erkalten. Der Rückstand wird ohne weitere  
Aufarbeitung direkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

**10 Allgemeine Arbeitsvorschrift 5:****Verseifung von Carbonsäurealkylestern**

0,77 mmol des Carbonsäurealkylesters werden in 5 ml Methanol und 5 ml  
Tetrahydrofuran gelöst und mit 5 ml einer 0.5 N wässrigen Lithium- oder  
15 Natriumhydroxidlösung versetzt. Nach 2 bis 12 Stunden langem Rühren wird im  
Vakuum weitestgehend eingeeengt, durch Zusatz von wässriger Salzsäure  
neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und  
engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird falls erforderlich durch  
Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

20

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 6:****Basenkatalysierte N-Substitution von Benzimidazolen**

25 5 mmol eines N-unsubstituierten Benzimidazolderivats werden in 20 ml  
Dimethylacetamid gelöst. Man gibt 25 mmol Natriumhydrid und 20 mmol eines  
elektronenarmen Alkyl-Halogenids zu und rührt 4 bis 72 Stunden lang unter  
Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur, setzt dann Kieselgel zu, engt im  
Vakuum zur Trockene ein und reinigt das zurückbleibende Pulver durch  
30 Chromatographie an Kieselgel. Regioisomere N-Alkylierungsprodukte werden  
falls erforderlich mittels HPLC getrennt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 7:****Durch Lewissäure katalysierte Amidbildung aus Estern**

- 5 Zu einer Lösung von 0,22 mmol eines primären oder sekundären Amins in 2 ml Toluol werden bei Raumtemperatur 0,11 ml einer 2 normalen Trimethylaluminium-Lösung [2 N in Toluol] getropft. Man lässt 15 Minuten nachrühren und tropft anschließend eine Lösung von 0,2 mmol des  
10 entsprechenden Esters in 2 ml Toluol zu. Man erhitzt 3 bis 8 Stunden lang (je nach Umsatz) auf 95 °C. Die Rohprodukte werden ohne weitere Aufarbeitung direkt auf Diatomeenerde aufgezogen und chromatographisch getrennt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 8:****15 Reduktive Aminierung von Aldehyden**

- Zu einer Lösung von 0,23 mmol eines Aldehyds und 0,26 mmol eines primären oder sekundären Amins in 5 ml Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur 0,35 mmol Natriumtriacetoxymborhydrid gegeben. Man lässt 8 Stunden bei  
20 Raumtemperatur nachrühren. Die Rohprodukte werden ohne weitere Aufarbeitung direkt auf Diatomeenerde aufgezogen und chromatographisch getrennt.

**25 Allgemeine Arbeitsvorschrift 9:****Acylierung von Aminen**

- Zu einer Lösung von 0,14 mmol eines primären oder sekundären Amins und 0,42 mmol Triethylamin in 3 ml Dichlormethan werden bei 0°C 0,15 mmol eines  
30 Säurechlorids bzw. Anhydrids gegeben. Man lässt 30 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren. Die Rohprodukte werden ohne weitere

-46-

Aufarbeitung direkt auf Diatomeenerde aufgezogen und chromatographisch getrennt.

5 **Allgemeine Arbeitsvorschrift 10:**

**Cyclisierung zu Benzimidazolen mit Orthoestern**

10 mmol eines 1,2-Diaminobenzolderivats werden in 25 ml Ethanol gelöst. Dazu tropft man 47 ml einer 0,8 M etherischen HCl-Lösung, rührt 30 min lang und  
10 engt dann im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 230 ml Methanol aufgenommen und mit 6 ml Trimethylorthobenzoat oder der entsprechenden Menge eines anderen Orthoesters versetzt. Man erhitzt 2 bis 8 Stunden lang zum Rückfluss, giesst nach dem Erkalten auf ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert dreimal mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten Extrakte über  
15 Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch Kristallisation oder Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

**Detaillierte Ausführungsbeschreibungen für ausgewählte Verbindungen:**

20

**Beispielverbindung 1**

**1-Benzyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol**

- a) 50 g 3,4-Dinitrochlorbenzol werden in 250 ml Ethanol gelöst. In die Lösung  
25 rührt man 82 ml Benzylamin ein, lässt 24 Stunden lang stehen, saugt das kristalline Produkt ab, wäscht dreimal mit 2 N wässriger Salzsäure und trocknet im Vakuum. Man erhält *N*-Benzyl-5-chloro-2-nitroanilin als orangefarbenen Feststoff.
- b) Man löst 11 g Natrium in 850 ml Methanol, fügt 49 g *N*-Benzyl-5-chloro-2-  
30 nitroanilin zu und erhitzt 72 Stunden lang zum Rückfluss. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und das Kristallisat mit kaltem Methanol gewaschen. Man erhält *N*-Benzyl-5-methoxy-2-nitroanilin als orangefarbenen Feststoff.

-47-

- c) *N*-Benzyl-5-methoxy-2-nitroanilin wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 hydriert. Dabei wird *N*<sup>2</sup>-Benzyl-4-methoxybenzol-1,2-diamin als schwarzes Öl erhalten.
- d) *N*<sup>2</sup>-Benzyl-4-methoxybenzol-1,2-diamin wird mit Trimethylorthobenzoat nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 zum Benzimidazol umgesetzt. Man erhält 1-Benzyl-6-methoxy-2-phenylbenzimidazol als Feststoff.
- e) 170 mg 1-Benzyl-6-methoxy-2-phenylbenzimidazol werden in 5,5 ml 43 Gew.-%iger Bromwasserstoffsäure 1 Stunde lang auf 140°C erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man ab, nimmt mit Ethylacetat und ges. Natriumhydrogen-carbonatlösung auf, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 1-Benzyl-6-hydroxy-2-phenylbenzimidazol als Feststoff.
- f) 1-Benzyl-6-hydroxy-2-phenylbenzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 mit 6-Brom-hexansäuremethylester alkyliert. Man erhält 1-Benzyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol als Harz.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,43-1,55 ppm m (2H); 1,63-1,85 m (4H); 2,36 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,92 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,41 s (2H); 6,63 d (J = 2 Hz, 1H); 6,95 dd (J = 8,2 Hz, 1H); 7,12 dd (J = 8,2 Hz, 2H); 7,30-7,48 m (6H); 7,62-7,69 m (2H); 7,75 d (J = 8 Hz, 1H).

### Beispielverbindung 2

#### 1-Benzyl-2-phenyl-6-[(5-(*iso*-propyloxycarbonyl)pentyl)oxy]-benzimidazol

1-Benzyl-6-hydroxy-2-phenylbenzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 mit 6-Brom-hexansäureisopropylester alkyliert. Man erhält 1-Benzyl-2-phenyl-6-[(5-(*iso*-propyl-oxycarbonyl)pentyl)oxy]-benzimidazol als Harz.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,22 ppm d (J = 8 Hz, 6H); 1,42-1,55 ppm m (2H); 1,62-1,84 m (4H); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,01 sp (J = 8 Hz,



-48-

1H); 5,43 s (2H); 6,66 d (J = 2 Hz, 1H); 6,94 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,10 dd (J = 8,2 Hz, 2H); 7,32-7,48 m (6H); 7,62-7,70 m (2H); 7,75 d (J = 8 Hz, 1H).

### 5 Beispielverbindung 3

#### 1-Benzyl-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

1-Benzyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 verseift. Man erhält 1-Benzyl-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol als Feststoff.

Fp. 94-98°C

### Beispielverbindung 7

#### 15 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-*n*-propyl)-2-phenyl-benzimidazol

a) 3-Fluor-4-nitrophenol wird mit 3-Methoxypropylamin nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt. Man erhält 3-(3-Methoxypropylamino)-4-nitrophenol als rötliches Öl, welches roh weiter verarbeitet wird.

b) 3-(3-Methoxypropylamino)-4-nitrophenol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 mit 6-Brom-hexansäuremethylester alkyliert. Man erhält 6-[3-(3-Methoxypropylamino)-4-nitrophenoxy]hexansäuremethylester als gelbes Öl.

25 c) 6-[3-(3-Methoxypropylamino)-4-nitro-phenoxy]hexansäuremethylester wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 hydriert. Dabei wird 6-[3-(3-Methoxypropylamino)-4-amino-phenoxy]hexansäuremethylester als schwarzes Öl erhalten.

30 d) 6-[3-(3-Methoxypropylamino)-4-amino-phenoxy]hexansäuremethylester wird mit Tri-methylorthobenzoat nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 zum Benzimidazol umgesetzt. Man erhält 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-*n*-propyl)-2-phenyl-benzimidazol als Feststoff.

Fp. 68-70°C

5

**Beispielverbindung 9****6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-*n*-propyl)-2-phenyl-benzimidazol**

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-*n*-propyl)-2-phenyl-

10 benzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 verseift. Man erhält 6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-*n*-propyl)-2-phenyl-benzimidazol als Feststoff.

Fp. 128-130°C

15

**Beispielverbindung 12****1-Cyclohexyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol**

- a) 3-Fluor-4-nitrophenol wird mit Cyclohexylamin nach der allgemeinen  
20 Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt. Man erhält 3-(Cyclohexylamino)-4-nitrophenol als Feststoff.
- b) 3-(Cyclohexylamino)-4-nitrophenol wird nach der allgemeinen  
Arbeitsvorschrift 2 mit 6-Brom-hexansäuremethylester alkyliert. Man erhält 6-  
[3-(Cyclohexylamino)-4-nitrophenoxy]hexansäuremethylester als gelbes Öl.
- 25 c) 6-[3-(Cyclohexylamino)-4-nitrophenoxy]hexansäuremethylester wird nach der  
allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 hydriert. Dabei wird 6-[3-(Cyclohexylamino)-  
4-amino-phenoxy]hexansäuremethylester als schwarzes Öl erhalten.
- d) 6-[3-(Cyclohexylamino)-4-amino-phenoxy]hexansäuremethylester wird mit  
Trimethylorthobenzoat nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 zum  
30 Benzimidazol umgesetzt. Man erhält 1-Cyclohexyl-6-[(5-

Fp. 88°C

**Beispielverbindung 13****6-[(5-(Carboxy-pentyl)oxy)-1-cyclohexyl-2-phenyl-benzimidazol**

1-Cyclohexyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol wird  
5 nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 verseift. Man erhält 6-[(5-(Carboxy-  
pentyl)oxy)-1-cyclohexyl-2-phenyl-benzimidazol als Feststoff.

Fp. 185-188°C

**10 Beispielverbindung 15****1-Allyl-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol**

a) 3,4-Dinitrophenol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 mit 6-Brom-  
hexan-säuremethylester alkyliert. Man erhält 6-[3,4-Dinitro-  
15 phenoxy]hexansäuremethylester als gelbes Öl.

b) 6-[3,4-Dinitrophenoxy]hexansäuremethylester wird nach der allgemeinen  
Arbeitsvorschrift 3 hydriert. Dabei wird 6-(3,4-Diamino-phenoxy)hexan-  
säuremethylester als schwarzes Öl erhalten.

c) 6-(3,4-Diamino-phenoxy)hexansäuremethylester wird mit  
20 Trimethylorthobenzoat nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 zum  
Benzimidazol umgesetzt. Man erhält 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-  
phenyl-1H-benzimidazol als Feststoff.

d) 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1H-benzimidazol wird nach der  
allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 mit Allylbromid umgesetzt. Nach HPLC-  
25 Trennung erhält man 1-Allyl-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-  
benzimidazol als weissen Feststoff.

MS (EI): 378 (Molekülionpeak)

-51-

**Beispielverbindung 16****1-Allyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol**

wird analog zu Beispielverbindung 15 hergestellt.

5 MS (EI): 378 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 24**

10 **1-Cyclohexyl-6-[(5-((3-methyl-butyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimi-dazol**

1-Cyclohexyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 mit Isoamylamin umgesetzt. Man erhält 1-Cyclohexyl-6-[(5-((3-methyl-butyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-  
15 benzimidazol als Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,90 ppm d (J = 7,5 Hz, 6H); 1,24-1,45 m (5H); 1,50-2,02 m (12H); 2,20 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,20-2,38 m (2H); 3,28 dt (J = 7,5, 8 Hz, 2H); 4,03 t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,25-4,40 m (1H); 5,38-5,49 m (1H); 6,90 dd (J = 8,2 Hz, 20 1H); 7,10 d (J = 2 Hz, 1H); 7,48-7,55 m (3H); 7,59-7,67 m (2H); 7,68 d (J = 8 Hz, 1H).

**Beispiel 25**

25 **1-Cyclohexyl-2-phenyl-6-[(5-(*iso*-propylaminocarbonyl)pentyl)oxy]-benzimidazol**

1-Cyclohexyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 mit Isopropylamin umgesetzt. Man erhält 1-Cyclohexyl-2-phenyl-6-[(5-(*iso*-propylaminocarbonyl)pentyl)oxy]-  
30 benzimidazol als Feststoff.

-52-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,12 ppm d (J = 7,5 Hz, 6H); 1,24-1,43 m (4H); 1,52-2,00 m (10H); 2,20 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,20-2,40 m (2H); 4,04 t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,10 sp (J = 7,5 Hz, 1H); 4,25-4,40 m (1H); 5,25-5,40 m (1H); 6,90 dd (J = 8,2 Hz, 1H); 7,11 d (J = 2 Hz, 1H); 7,48-7,57 m (3H); 7,59-7,65 m (2H); 7,69 d (J = 8 Hz, 1H).

### Beispiel 26

**1-Cyclohexyl-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol**

1-Cyclohexyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 mit 3-Methoxypropylamin umgesetzt. Man erhält 1-Cyclohexyl-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol als Fest-stoff.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,25-1,40 ppm m (4H); 1,52-2,00 m (12H); 2,22 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,25-2,40 m (2H); 3,35 s (3H); 3,40 dt (J = 8,8 Hz, 2H); 3,49 t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,02 t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,24-4,40 m (1H); 5,98-6,10 m (1H); 6,90 dd (J = 8,2 Hz, 1H); 7,10 d (J = 2 Hz, 1H); 7,47-7,56 m (3H); 7,58-7,65 m (2H); 7,70 d (J = 8 Hz, 1H).

### Beispiel 27

**1-Cyclohexyl-6-[(5-((N,N-dimethylamino)carbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol**

1-Cyclohexyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 mit Dimethylaminhydrochlorid umgesetzt. Man erhält 1-Cyclohexyl-6-[(5-((N,N-dimethylamino)carbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol als Feststoff.

-53-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,22-1,43 ppm m (4H); 1,54-2,00 m (10H); 2,22-2,45 m (2H); 2,38 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,95 s (3H); 3,03 s (3H); 4,05 t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,25-4,40 m (1H); 6,90 dd (J = 8,2 Hz, 1H); 7,10 d (J = 2 Hz, 1H); 7,45-7,56 m (3H); 7,57-7,64 m (2H); 7,68 d (J = 8 Hz, 1H).

5

**Beispielverbindung 28****1-Cyclohexylmethyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol**

10

wird durch Umsetzung von 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1H-benzimidazol mit Cyclohexylmethylbromid gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 erhalten.

MS (EI): 434 (Molekülionpeak)

15

**Beispielverbindung 29****1-Cyclohexylmethyl-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol**

20

wird durch Umsetzung von 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1H-benzimidazol mit Cyclohexylmethylbromid gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 erhalten.

MS (EI): 434 (Molekülionpeak)

25

**Beispielverbindung 41****6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-3-yl)-benzimidazol**

30

6-[3-(3-Methoxypropylamino)-4-amino-phenoxy]hexansäuremethylester wird mit 3-Pyridyl-carbaldehyd nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 zum

-54-

Benzimidazol umgesetzt. Man erhält 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-3-yl)-benzimidazol als gelben Feststoff.

MS (EI): 411 (Molekülionpeak)

- 5 Die folgenden Beispielverbindungen 34, 39, 42, 43, 44, 45 und 47 werden mit den entsprechenden Carbaldehyden analog zu Beispiel 41 erhalten:

**Beispielverbindung 34**

- 10 **2-(4-Cyano-phenyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxypropyl)-benzimidazol**

MS (EI): 435 (Molekülionpeak)

15

**Beispielverbindung 39**

**2-(4-tert-Butyl-phenyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol**

- 20 MS (EI): 466 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 42**

- 25 **6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-4-yl)-benzimidazol**

MS (EI): 411 (Molekülionpeak)

-55-

**Beispielverbindung 43**

**6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(thien-2-yl)-benzimidazol**

5 MS (EI): 416 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 44**

10 **6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(thien-3-yl)-benzimidazol**

MS (EI): 416 (Molekülionpeak)

15 **Beispielverbindung 45**

**2-(Indol-3-yl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol**

MS (EI): 449 (Molekülionpeak)

20

**Beispielverbindung 47**

**2-(Fur-3-yl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol**

25

MS (EI): 400 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 60**

30 **6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-3-yl)-benzimidazol**



-56-

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-3-yl)-benzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 verseift. Man erhält 6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-3-yl)-benzimidazol als gelben Feststoff.

5 MS (EI): 397 (Molekülionpeak)

Die folgenden Beispiele 53, 58, 61, 62, 63, 64 und 65 werden aus den entsprechenden Methylestern analog zu Beispiel 60 erhalten:

10

**Beispielverbindung 53**

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(4-cyano-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

15

MS (EI): 421 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 58**

20 2-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

MS (EI): 452 (Molekülionpeak)

25

**Beispielverbindung 61**

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-4-yl)-benzimidazol

MS (EI): 397 (Molekülionpeak)

30

**Beispielverbindung 62**

-57-

**6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(thien-2-yl)-benzimidazol**

MS (EI): 402 (Molekülionpeak)

**5 Beispielverbindung 63****6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(thien-3-yl)-benzimidazol**

MS (EI): 402 (Molekülionpeak)

10

**Beispielverbindung 64****2-(Indol-3-yl)-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol**

MS (EI): 435 (Molekülionpeak)

15

**Beispielverbindung 65****6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(fur-3-yl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol**

20 MS (EI): 386 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 79****25 2-(4-Cyano-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)-pentyl)oxy]-benzimidazol**

2-(4-Cyano-phenyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxypropyl)-benzimidazol wird mit 3-Methoxypropylamin nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 umgesetzt. Man erhält 2-(4-Cyano-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)-pentyl)oxy]-benzimidazol als gelben Feststoff.

30

MS (EI): 492 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 84**

**2-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)-pentyl)oxy]-benzimidazol**

5

2-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol wird mit 3-Methoxypropylamin nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 umgesetzt. Man erhält 2-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)amino-carbonyl)-pentyl)oxy]-benzimidazol als gelben Feststoff.

10

MS (EI): 523 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 87**

15

**6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-morpholin-4-yl-propyl]-benzimidazol**

20

a) 3-Fluor-4-nitrophenol wird mit 3,3-Diethoxypropylamin nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 umgesetzt. Man erhält 3-(3,3-Diethoxypropyl)-4-nitrophenol als rotes Öl, welches roh weiter verarbeitet wird.

b) 3-(3,3-Diethoxypropyl)-4-nitrophenol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 mit 6-Brom-hexansäuremethylester alkyliert. Man erhält 6-[3-(3,3-Diethoxypropyl)-4-nitro-phenoxy]hexansäuremethylester als gelbes Öl.

25

c) 6-[3-(3,3-Diethoxypropyl)-4-nitro-phenoxy]hexansäuremethylester wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 hydriert. Dabei wird 6-[3-(3,3-Diethoxypropyl)-4-amino-phenoxy]hexansäuremethylester als schwarzes Öl erhalten.

30

d) 6-[3-(3,3-Diethoxypropyl)-4-amino-phenoxy]hexansäuremethylester wird mit 4-Methoxybenzaldehyd nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 zum Benzimidazol umgesetzt. Man erhält 1-(3,3-Diethoxy-propyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol als braunes Öl.

-59-

- e) 1-(3,3-Diethoxy-propyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol (13 mmol) werden in 600 ml Aceton gelöst. Dazu tropft man bei Raumtemperatur 33 ml 6 N Salzsäure. Man lässt eine Stunde rühren, neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und entfernt das Aceton im Vakuum. Der Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert, mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet. Man filtriert ab, engt anschliessend ein und erhält 6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-(3-oxo-propyl)-benzimidazol.
- f) 6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-(3-oxo-propyl)-benzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 mit Morpholin umgesetzt. Man erhält 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-morpholin-4-yl-propyl]-benzimidazol als gelbes Öl.
- MS (EI): 495 (Molekülionpeak)

15

**Beispielverbindung 96**

**6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol**

- 20 6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-(3-oxo-propyl)-benzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 mit N-Phenyl-piperazin umgesetzt. Man erhält 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol als gelbes Öl.
- 25 MS (EI): 570 (Molekülionpeak)

Die folgenden Beispielverbindungen 91, 95, 98 und 102 wurden mit den entsprechenden Aminen analog zu Beispiel 96 hergestellt:

30

-60-

**Beispielverbindung 91**

**1-[3-(N,N-Diethylamino)propyl]-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol**

5 MS (EI): 481 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 95**

10 **6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-pyrid-2-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol**

MS (EI): 571 (Molekülionpeak)

15 **Beispielverbindung 98**

**6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-pyrimid-2-yl-piper-azin-1-yl)-propyl]-benzimidazol**

MS (EI): 572 (Molekülionpeak)

20

**Beispielverbindung 102**

**1-[3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl)propyl]-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol**

25

MS (EI): 538 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 104**

**6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(methyl-carbonyl)amino)propyl]-benzimidazol**

5

a) 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-(3-oxo-propyl)-benzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 mit wässriger Methylamin-Lösung umgesetzt. Man erhält 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-amino)propyl]-benzimidazol als gelbes Öl.

10

b) 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-amino)propyl]-benzimidazol wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 mit Acetanhydrid umgesetzt. Man erhält 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(methylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol als gelbes Öl.

15

MS (EI): 481 (Molekülionpeak)

Die folgenden Beispiele 105, 106, 107, 108, 110 und 112 wurden mit den entsprechenden Aminen analog zu Beispiel 22 hergestellt:

20

**Beispielverbindung 105**

**6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-[N-methyl-N-(trifluor-methylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol**

25

MS (EI): 535 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 106**

**6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-[N-methyl-N-(methyl-sulfonyl)amino)propyl]-benzimidazol**

30

-62-

MS (EI): 517 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 107**

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-  
5 ((2-methylthio-ethyl)carbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

MS (EI): 541 (Molekülionpeak)

10 **Beispielverbindung 108**

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-(3-[N-methyl-N-  
(tri-methylmethylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

MS (EI): 523 (Molekülionpeak)

15

**Beispielverbindung 110**

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-  
(fur-2-yl-carbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

20

MS (EI): 533 (Molekülionpeak)

**Beispielverbindung 112**

25 6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-  
(methoxymethylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

MS (EI): 511 (Molekülionpeak)

30

**Beispiel 114: Biologische Testung:****Hemmung der Mikroglia-Aktivierung**

- 5 Zur *in vitro* Darstellung von A $\beta$ -aktivierten Mikroglia werden primäre Ratten-Mikroglia mit synthetischem A $\beta$  Peptid inkubiert:

Zur Simulierung von A $\beta$ -Ablagerungen wird synthetisches A $\beta$  Peptid auf 96-Loch Gewebekulturplatten eingetrocknet. Dazu wird eine Peptidstammlösung  
10 von 2mg/ml H<sub>2</sub>O 1:50 in H<sub>2</sub>O verdünnt. Zur Beschichtung der 96-Loch Platten werden 30  $\mu$ L dieser verdünnten Peptidlösung/Loch eingesetzt und über Nacht bei Raumtemperatur eingetrocknet.

- Primäre Rattenmikroglia werden von gemischten Gliakulturen geerntet, die von  
15 P3 Rattenhirnen gewonnen wurden. Zu Herstellung von gemischten Gliakulturen werden die Hirne von 3 Tage alten Ratten entnommen und von Hirnhäuten befreit. Die Zellvereinzelung wird durch Trypsinisierung erreicht (0,25 % Trypsinlösung, 15 Min 37°C)). Nach Abtrennung von nicht-verdauten Gewebefragmenten mit Hilfe eines 40  $\mu$ m Nylonnetzes werden die isolierten  
20 Zellen abzentrifugiert (800 Umdrehungen/Min /10 Min). Das Zellpellet wird in Kulturmedium resuspendiert und in 100ml Gewebekulturflaschen überführt. (1 Hirn/Gewebekulturflasche). Die Zellen werden über einen Zeitraum von 5 bis 7 Tagen in Dulbeccos modified Eagle Medium (DMEM, mit Glutamin) kultiviert, supplementiert mit Penicillin (50 U/ml), Streptomycin (40  $\mu$ g/ml) und 10 % (v/v)  
25 fötalem Kälber Serum (FCS) bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub>. Während dieser Inkubation wird ein adhäsiver Zellrasen gebildet, der hauptsächlich aus Astrozyten besteht. Mikroglia proliferieren als nicht- oder schwach-adhäsive Zellen auf diesem und werden über Schüttelinkubation abgeerntet (420 Umdrehungen/Min, 1 Std).

30

Zur Aktivierung der Mikroglia durch A $\beta$ -Peptid werden  $2,5 \times 10^4$  Mikroglia/Loch auf A $\beta$ -beschichtete Gewebekulturplatten ausgesät und über



-64-

einen Zeitraum von 7 Tagen in DMEM (mit Glutamin), supplementiert mit Penicillin (50 U/ml), Streptomycin (40 µg/ml) und 10 % (v/v) fötalem Kälber Serum (FCS) bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Am Tag 5 wird eine erfindungsgemäße Verbindung in verschiedenen Konzentrationen (0,1, 0,3, 1, 3, und 10 µM) zugegeben.

Zur Quantifizierung der Mikroglia-Reaktivität wird am Kultivierungstag 7 die metabolische Aktivität über die Reduktion von MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3carboxymethoxyphenyl)-2-(sulfophenyl)-2H-tetrazolium), Owen's Reagenz, Baltrop, J.A. et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1**, 6111 (1991)) gemessen. Die Prozent Inhibition bezieht sich auf eine nur mit DMSO behandelte Kontrolle. Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren die Mikroglia-Aktivierung.

15

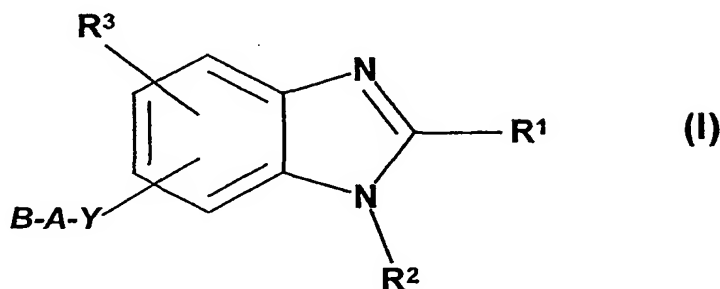
Beispiele für die Inhibition der Microglia-Aktivierung nach dem oben beschriebenen Testverfahren:

Testverbindung	IC <sub>50</sub> im Microgliahemmtest (in µM)
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy- <i>n</i> -propyl)-2-phenyl-benzimidazol	0.65
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxyphenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(methylcarbo- nyl)amino)propyl]-benzimidazol	0.39

20

## Patentansprüche:

## 1) Benzimidazolderivate mit der allgemeinen Formel I



5

worin

- 10  $R^1$  für eine Arylgruppe, eine fünf- oder sechsgliedrige Heteroarylgruppe mit ein oder zwei Heteroatomen, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, sowie für eine Benzothienylgruppe oder eine Indolylgruppe steht, wobei die Aryl- oder Heteroarylgruppe mit bis zu drei Resten
- 15 unabhängig voneinander substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend
- F, Cl, Br, C(NH)NH<sub>2</sub>, C(NH)NHR<sup>d</sup>, C(NH)NR<sup>d</sup>R<sup>d'</sup>, C(NR<sup>d</sup>)NH<sub>2</sub>, C(NR<sup>d</sup>)NHR<sup>d'</sup>, C(NR<sup>d</sup>)NR<sup>d</sup>R<sup>d'</sup>, X-OH, X-OR<sup>d</sup>, X-OCOR<sup>d</sup>, X-OCONHR<sup>d</sup>, X-COR<sup>d</sup>, X-C(NOH)R<sup>d</sup>, X-CN, X-COOH, X-COOR<sup>d</sup>, X-CONH<sub>2</sub>, X-CONR<sup>d</sup>R<sup>d'</sup>, X-CONHR<sup>d</sup>, X-CONHOH, X-SR<sup>d</sup>, X-SOR<sup>d</sup>, X-SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>d</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>d'</sup>, NO<sub>2</sub>, X-NH<sub>2</sub>, X-NHR<sup>d</sup>, X-NR<sup>d</sup>R<sup>d'</sup>, X-NHSO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, X-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d'</sup>, X-NHCOR<sup>d</sup>, X-NHCOOR<sup>d</sup>, X-NHCONHR<sup>d</sup> und R<sup>d</sup>,
- 20 wobei X eine Bindung, CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, oder CH(CH<sub>3</sub>) ist und die Reste R<sup>d</sup> und R<sup>d'</sup> gemäß den unten angegebenen Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden,
- 25

-66-

wobei zwei der Substituenten an  $R^1$ , wenn sie zueinander orthoständig sind, so miteinander verknüpft sein können, dass sie gemeinsam eine Methandiylbisoxy-, Ethan-1,2-diylbisoxy-, Propan-1,3-diyl- oder Butan-1,4-diylgruppe bilden,

5

 $R^2$ 

für einen Rest steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $C_{1-6}$ -Alkyl, ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl- $C_{3-7}$ -Cycloalkyl) und  $C_{3-6}$ -Alkenyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenylreste und/oder der heterocyclische Rest mit bis zu zwei Resten substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-OH,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-OR<sup>7</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NH<sub>2</sub>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NHR<sup>7</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NHCOR<sup>7</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NR<sup>7</sup>COR<sup>7'</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7'</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-CO<sub>2</sub>H,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-CONH<sub>2</sub>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-CONHR<sup>7</sup>,  $C_{0-2}$ -Alkandiyl-CONR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>, Phenyl sowie fünf- und sechsgliedrige Heteroarylreste, wobei der Heteroarylrest ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, und wobei  $R^7$  und  $R^{7'}$  unabhängig voneinander jeweils für  $R^4$  oder  $R^6$  stehen, wobei  $R^4$  und  $R^6$  die unten angegebenen Bedeutungen haben,

wobei ferner der Phenyl- und/oder der Heteroarylrest mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> und SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, substituiert sein und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxy- oder Ethan-1,2-diylbisoxygruppe tragen kann, wobei ferner ein H-Atom gegen einen heterocyclischen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Piperazin, Morpholin, Piperidin und Pyrrolidin, derart ausgetauscht sein kann, dass eine Bindung zu einem ersten N-Atom des heterocyclischen Restes gebildet wird, wobei der Piperazinrest an einem zweiten N-Atom auch mit  $R^7$ , COR<sup>7</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> substituiert sein kann, wobei  $R^7$  und

30

-67-

$R^7$  unabhängig voneinander jeweils für  $R^4$  oder  $R^6$  stehen und wobei  $R^4$  und  $R^6$  die unten genannten Bedeutungen haben,

$R^3$  für einen oder zwei unabhängig voneinander wählbare Substituenten steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:

5 Wasserstoff,  
F, Cl, Br,  
OH,  $OR^4$ ,  $OCOR^4$ ,  $CONHR^4$ ,  
 $COR^4$ ,  
10 CN, COOH,  $COOR^4$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR^4$ ,  $CONR^4R^4$ ,  $CONHOH$ ,  
 $CONHOR^4$ ,  
 $SR^4$ ,  $SOR^4$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^4$ ,  $SO_2NR^4R^4$ ,  
 $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^4$ ,  $NR^4R^4$ ,  
 $NHSO_2R^4$ ,  $NR^4SO_2R^4$ ,  $NHSO_2R^6$ ,  $NR^4SO_2R^6$ ,  
15  $NHCOR^4$ ,  $NHCOOR^4$ ,  $NHCONHR^4$  und  $R^4$ ,  
wobei  $R^4$ ,  $R^4$  und  $R^6$  unabhängig voneinander gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen gewählt werden,

**A** für eine Gruppe steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend

20  $C_{1-10}$ -Alkandiyl,  $C_{2-10}$ -Alkendiyl,  $C_{2-10}$ -Alkindiyl und  
( $C_{0-3}$ -Alkandiyl- $C_{3-7}$ -Cycloalkandiyl- $C_{0-3}$ -Alkandiyl),  
wobei ein Ringglied im Cycloalkylring ein Ring-N oder ein Ring-O ist, wenn der Cycloalkylring fünfgliedrig sein kann, oder dass ein oder zwei Ringglieder im Cycloalkylring jeweils Ring-N- und/oder

25 Ring-O-Atome sein können, wenn der Cycloalkylring sechs- oder siebengliedrig ist, wobei die Ring-N-Atome mit  $C_{1-3}$ -Alkyl oder  $C_{1-3}$ -Alkanoyl substituiert sein können,  
wobei ferner in den aliphatischen Ketten der  $C_{1-10}$ -Alkandiyl-,  $C_{2-10}$ -Alkendiyl-,  $C_{2-10}$ -Alkindiyl- und ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl- $C_{3-7}$ -Cycloalkandiyl- $C_{0-3}$ -Alkandiyl)-Gruppen ein C-Atom gegen O, NH, N- $C_{1-3}$ -Alkyl oder N- $C_{1-3}$ -Alkanoyl ausgetauscht sein kann, wobei mindestens eine der

30 Alkyl- und/oder Cycloalkylgruppen mit einem Rest, ausgewählt aus

-68-

der Gruppe, umfassend =O, OH, O-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl, N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> und N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)(C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl), substituiert sein kann,

- 5     **B**     für einen Rest steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  
               COOH, COOR<sup>5</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CONHR<sup>5</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>,  
               CONHOH, CONHOR<sup>5</sup> und  
               Tetrazolyl,  
               wobei **B** an ein C-Atom der Gruppe **A** gebunden ist und  
 10           wobei die Reste **R**<sup>5</sup> und **R**<sup>5'</sup> unabhängig voneinander gewählt  
               werden und die weiter unten angegebenen Bedeutungen haben,
- Y**     für eine Gruppe steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend O,  
               NH, NR<sup>4</sup>, NCOR<sup>4</sup>, NSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> und NSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>,  
 15           wobei **R**<sup>4</sup> und **R**<sup>6</sup> die weiter unten angegebenen Bedeutungen  
               haben,
- R**<sup>4</sup> und **R**<sup>4'</sup> jeweils für einen Rest stehen, ausgewählt aus der Gruppe,  
               umfassend CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-3</sub>-Alkinyl und (C<sub>0-3</sub>-  
 20           Alkandiyl-C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl),  
               wobei die Alkylreste mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe,  
               umfassend OH, OCH<sub>3</sub> und SCH<sub>3</sub>, substituiert sein können und  
               wobei ein Ringglied im Cycloalkylring ein Ring-N oder ein Ring-O  
               sein kann, wenn der Cycloalkylring fünfgliedrig ist, oder dass ein  
 25           oder zwei Ringglieder im Cycloalkylring jeweils Ring-N- und/oder  
               Ring-O-Atome sind, wenn der Cycloalkylring sechs- oder  
               siebengliedrig ist, wobei die Ring-N-Atome mit C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder C<sub>1-3</sub>-  
               Alkanoyl substituiert sein können,
- 30     **R**<sup>5</sup> und **R**<sup>5'</sup> jeweils für einen Rest stehen, ausgewählt aus der Gruppe,  
               umfassend

-69-

C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl und C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, wobei ein C-Atom in mindestens einem der Reste gegen O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, N-C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder N-C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl ausgetauscht sein kann,

5 ferner für (C<sub>0-3</sub>-Alkandiyl-C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl), wobei ein Ringglied im Cycloalkylring ein Ring-N oder ein Ring-O sein kann, wenn der Cycloalkylring fünfgliedrig ist, oder dass ein oder zwei Ringglieder im Cycloalkylring jeweils Ring-N- und/oder Ring-O-Atome sein können, wenn der Cycloalkylring sechs- oder siebengliedrig ist, wobei die Ring-N-Atome mit mindestens einem Rest substituiert  
10 sein können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend C<sub>1-3</sub>-Alkyl und C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl,

ferner für (C<sub>0-3</sub>-Alkandiyl-Aryl) und (C<sub>0-3</sub>-Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthalten kann, ausgewählt aus der Gruppe,  
15 umfassend N, S und O,

wobei mindestens einer der vorgenannten Alkyl- und Cycloalkylreste mit bis zu zwei Resten substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, OH, O-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl, N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)(C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl), COOH, CONH<sub>2</sub> und COO-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, und dass  
20 mindestens eine der Aryl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> und SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, und/oder dass mindestens einer der Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heteroarylreste eine anellierte  
25 Methandiylbisoxo- oder Ethan-1,2-diylbisoxo-Gruppe tragen kann, oder dass R<sup>5</sup> und R<sup>5'</sup> gemeinsam mit dem Amid-N-Atom von **B** einen fünf- bis siebengliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden können, wobei der heterocyclische Ring ein weiteres N- oder O- oder S-Atom von **B** enthalten kann  
30 und der heterocyclische Ring substituiert sein kann mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl,

-70-

(C<sub>0-2</sub>-AlkandiyI-C<sub>1-4</sub>-Alkoxy), C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Aryl,

**R<sup>6</sup>** für einen Rest steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  
 5 (C<sub>0-3</sub>-AlkandiyI-Aryl) und (C<sub>0-3</sub>-AlkandiyI-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O,

wobei mindestens eine der Aryl- und Heteroarylguppen mit jeweils  
 10 bis zu zwei Resten substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> und SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, und/oder dass mindestens eine der Aryl- oder Heteroarylguppen auch eine anellierte MethandiyIbisoxy- oder Ethan-1,2-diylbisoxygruppe tragen kann.

15

2) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  
 Derivate ausgeschlossen sind, bei denen **R<sup>2</sup>** Methyl ist und **R<sup>1</sup>** mit CN oder C(NH)NH<sub>2</sub> substituiert ist, wenn **Y** für **NR<sup>4</sup>** und **B** für COOH oder COOR<sup>5</sup> stehen.

20

3) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass **R<sup>3</sup>**  
 ein Rest ist, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, OH, OR<sup>4</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> und NHCOR<sup>4</sup>.

25

4) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass **B** für  
 einen Rest steht, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend COOH, COOR<sup>5</sup>, CONH<sub>2</sub>, CONHR<sup>5</sup> und CONR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>, wobei die Reste **R<sup>5</sup>** und **R<sup>5'</sup>** unabhängig voneinander gewählt werden.

30

5) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass **Y** für  
 O steht.

-71-

- 6) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^5$  und  $R^{5'}$  jeweils für einen Rest stehen, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{2-6}$ -Alkynyl, ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl- $C_{3-7}$ -Cycloalkyl), ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl-Phenyl) und ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, wobei alle zuvor genannten Alkyl- und Cycloalkylreste mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ , OH, O- $C_{1-3}$ -Alkyl,  $NH_2$ ,  $NH-C_{1-3}$ -Alkyl,  $NH-C_{1-3}$ -Alkanoyl,  $N(C_{1-3}-Alkyl)_2$ ,  $N(C_{1-3}-Alkyl)(C_{1-3}-Alkanoyl)$ ,  $COOH$ ,  $CONH_2$  und  $COO-C_{1-3}$ -Alkyl, und alle zuvor genannten Phenyl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $NO_2$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_2F_5$  und  $SO_2NH_2$ , substituiert sein können und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxy- oder Ethan-1,2-diylbisoxygruppe tragen können, oder  $R^5$  und  $R^{5'}$  gemeinsam mit dem Amid-N-Atom von B einen fünf- bis siebengliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden, der ein weiteres N- oder O- oder S-Atom enthalten kann und der substituiert sein kann mit  $C_{1-4}$ -Alkyl, ( $C_{0-2}$ -Alkandiyl- $C_{1-4}$ -Alkoxy),  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Phenyl.
- 7) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^6$  für eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe steht, wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, und wobei die Phenyl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $NO_2$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_2F_5$  und  $SO_2NH_2$ , und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxy- oder Ethan-1,2-diylbisoxygruppe tragen können.



-72-

8) Benzimidazole nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  Wasserstoff ist.

9) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

5  $R^1$  eine Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, Furanyl-, Indolyl- oder Benzothienylgruppe ist, die mit bis zu zwei der folgenden Reste unabhängig voneinander substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:

F, Cl, Br,

10  $C(NH)NH_2$ ,  $C(NH)NHR^4$ ,  $C(NH)NR^4R^4$ ,  $C(NR^4)NH_2$ ,  $C(NR^4)NHR^4$ ,  $C(NR^4)NR^4R^4$ ,

OH,  $OR^4$ ,  $OCOR^4$ ,  $OCONHR^4$ ,

$COR^4$ ,  $C(NOHR^4)$ ,

CN, COOH,  $COOR^4$ ,  $CONH_2$ ,  $CONR^4R^4$ ,  $CONHR^4$ , CONHOH,

15  $SR^4$ ,  $SOR^4$ ,  $SO_2R^4$ ,

$SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^4$ ,  $SO_2NR^4R^4$ ,

$NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^4$ ,  $NR^4R^4$ ,  $NHCONHR^4$  und

$R^4$ ,

wobei die Reste  $R^4$  und  $R^4$  gemäß den weiter unten angegebenen

20 Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden und wobei zwei Substituenten an  $R^1$  so miteinander verknüpft sein können, dass sie gemeinsam eine Methandiylbisoxy-, Ethan-1,2-diylbisoxy-, Propan-1,3-diyl- oder Butan-1,4-diylgruppe bilden, wenn sie zueinander orthoständig sind.

25

10) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^1$  eine Phenyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, Furanyl-, Indolyl- oder Benzothienylgruppe, die mit bis zu zwei der folgenden Reste unabhängig voneinander substituiert sein kann, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend:

30

F, Cl, Br,

OH,  $OR^4$ ,  $OCOR^4$ ,  $OCONHR^4$ ,

-73-

$COR^4$ ,  $C(NOHR^4)$ ,  
 $COOH$ ,  $COOR^4$ ,  $CONH_2$ ,  $CONR^4R^{4'}$ ,  $CONHR^4$ ,  $CONHOH$ ,  
 $SR^4$ ,  $SOR^4$ ,  $SO_2R^4$ ,  
 $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHR^4$ ,  $SO_2NR^4R^{4'}$ ,  
 $NO_2$ ,  
 $R^4$ ,

wobei die Reste  $R^4$  und  $R^{4'}$  gemäß den weiter unten angegebenen  
 Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden und  
 wobei zwei Substituenten an  $R^1$  so miteinander verknüpft sein  
 können, dass sie gemeinsam eine Methandiylbisoxy-, Ethan-1,2-  
 diylbisoxy-, Propan-1,3-diyl- oder Butan-1,4-diylgruppe bilden,  
 wenn sie zueinander orthoständig sind,

$R^2$  ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $C_{1-6}$ Alkyl,  
 ( $C_{0-3}$ -Alkandiyl- $C_{3-7}$ -Cycloalkyl) und  $C_{3-6}$ Alkenyl,  
 wobei die genannten Alkyl- und Alkenylreste substituiert sein  
 können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $-OH$ ,  $-OR^7$ ,  
 $-NH_2$ ,  $-NHR^7$ ,  $-NR^7R^{7'}$ ,  $-NHCOR^7$ ,  $-NR^7COR^{7'}$ ,  $-NHSO_2R^7$ ,  
 $-NR^7SO_2R^{7'}$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^7$ ,  
 $-CONH_2$ ,  $-CONHR^7$ ,  $-CONR^7R^{7'}$ , einen gesättigten heterocyclischen  
 Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Piperazin, Morpholin,  
 Piperidin und Pyrrolidin, der über das N-Atom gebunden ist, Phenyl  
 und einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroarylrest, wobei der He-  
 teroarylrest ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der  
 Gruppe, umfassend N, S und O, enthält, wobei ferner der Phenyl-  
 und der Heteroarylrest mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der  
 Gruppe, umfassend F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $NO_2$ ,  
 $N(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_2F_5$  und  $SO_2NH_2$ , substituiert sein kann und/oder  
 auch eine anellierte Methandiylbisoxy- oder Ethan-1,2-  
 diylbisoxygruppe tragen kann,  
 wobei der Piperazinrest an einem zweiten Stickstoffatom auch mit  
 $R^7$ ,  $COR^7$  oder  $SO_2R^7$  substituiert sein kann,

-74-

wobei  $R^7$  und  $R^{7'}$  unabhängig voneinander gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen ausgewählt werden können,

$R^3$  Wasserstoff,

5

$A$  geradkettiges oder verzweigtes Alkandiyl mit bis zu 6 C-Atomen,

$B$  ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHR}^5$  und  $\text{CONR}^5\text{R}^{5'}$ ,

10

jeweils gebunden an ein C-Atom der Gruppe  $A$ ,

wobei die Reste  $R^5$  und  $R^{5'}$  gemäß den weiter unten angegebenen Bedeutungen unabhängig voneinander gewählt werden,

$Y$  O

15

wobei in den vorstehenden Resten die Reste  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$  und  $R^7$  die folgenden Bedeutungen haben; darin bedeuten:

$R^4$  und  $R^{4'}$  unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-4}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{2-3}$ -Alkynyl und ( $\text{C}_{0-3}$ -Alkandiyl- $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl),

20

wobei Alkylreste optional mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$  und  $\text{SCH}_3$ , substituiert sein können,

$R^5$  und  $R^{5'}$  unabhängig voneinander jeweils ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{2-6}$ -Alkynyl, ( $\text{C}_{0-3}$ -Alkandiyl- $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl), ( $\text{C}_{0-3}$ -Alkandiyl-Phenyl) und ( $\text{C}_{0-3}$ -Alkandiyl-Heteroaryl), wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält,

25

ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, wobei alle zuvor genannten Alkyl- und Cycloalkylreste mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{O-C}_{1-3}$ -

30

-75-

Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl, N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)(C<sub>1-3</sub>-Alkanoyl), COOH, CONH<sub>2</sub> und COO-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, und alle zuvor genannten Phenyl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> und SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, substituiert sein können und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxo- oder Ethan-1,2-diylbisoxogruppe tragen können, oder *R*<sup>5</sup> und *R*<sup>5'</sup> gemeinsam mit dem Amid-N-Atom von *B* einen fünf- bis siebengliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden, der ein weiteres N- oder O- oder S-Atom enthalten kann und der substituiert sein kann mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl, (C<sub>0-2</sub>-Alkandiyl-C<sub>1-4</sub>-Alkoxy), C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder Phenyl,

*R*<sup>7</sup> und *R*<sup>7'</sup> unabhängig voneinander *R*<sup>4</sup> oder *R*<sup>6</sup> und

*R*<sup>6</sup> eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, wobei die Heteroarylgruppe fünf- oder sechsgliedrig ist und ein oder zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend N, S und O, und wobei die Phenyl- und Heteroarylgruppen mit bis zu zwei Resten substituiert sein können, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> und SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, und/oder auch eine anellierte Methandiylbisoxo- oder Ethan-1,2-diylbisoxogruppe tragen können,

bedeuten.

#### 11) Benzimidazolderivate nach Anspruch 1

1-Benzyl-6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

1-Benzyl-2-phenyl-6-[(5-(*iso*-propyloxycarbonyl)pentyl)oxy]-benzimidazol

-76-

1-Benzyl-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol  
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-methyl-2-phenyl-benzimidazol  
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1-*n*-propyl-benzimidazol  
5-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1-*n*-propyl-benzimidazol  
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-*n*-propyl)-2-phenyl-benzimidazol  
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-benzimidazol  
6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-*n*-propyl)-2-phenyl-benzimidazol  
6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(2-methoxy-ethyl)-2-phenyl-benzimidazol  
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1-*iso*-propyl-benzimidazol  
1-Cyclohexyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol  
6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-cyclohexyl-2-phenyl-benzimidazol  
6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-1-*iso*-propyl-benzimidazol  
1-Allyl-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol  
1-Allyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol  
1-Allyl-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol  
1-Allyl-5-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol  
5-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1-(3-phenyl-prop-2-enyl)-benzimidazol  
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-1-(3-phenyl-prop-2-enyl)-benzimidazol  
1-[3-(4-Fluor-phenyl)-prop-2-enyl]-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol  
1-[(Ethoxycarbonyl)methyl]-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol  
1-[(Ethoxycarbonyl)methyl]-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol  
1-Cyclohexyl-6-[(5-((3-methyl-butyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol  
1-Cyclohexyl-2-phenyl-6-[(5-(*iso*-propylaminocarbonyl)pentyl)oxy]-benzimidazol

-77-

1-Cyclohexyl-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

1-Cyclohexyl-6-[(5-((N,N-dimethylamino)carbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

1-Cyclohexylmethyl-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

1-Cyclohexylmethyl-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

1-[(N,N-Dimethylamino)carbonylmethyl]-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

1-[(N,N-Dimethylamino)carbonylmethyl]-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxypropyl)-2-(4-methyl-phenyl)-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxypropyl)-2-(4-nitro-phenyl)-benzimidazol

2-(4-Cyano-phenyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxypropyl)-benzimidazol

2-(4-Fluoro-phenyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxypropyl)-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-benzimidazol

2-[4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

2-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(4-trifluormethyloxy-phenyl)-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-3-yl)-benzimidazol

-78-

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-4-yl)-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(thien-2-yl)-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(thien-3-yl)-benzimidazol

2-(Indol-3-yl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

2-(Fur-2-yl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

2-(Fur-3-yl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

1-((N,N-Diethylamino)carbonylmethyl)-5-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

1-((N,N-Diethylamino)carbonylmethyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-[2-(methyl)benzothien-3-yl]-benzimidazol

2-(4-Hydroxy-phenyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(4-nitro-phenyl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(4-cyano-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(4-fluor-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(4-(N,N-dimethylamino-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

-79-

2-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(4-trifluormethoxy-phenyl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-3-yl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(pyrid-4-yl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(thien-2-yl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(thien-3-yl)-benzimidazol

2-(Indol-3-yl)-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(fur-3-yl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(fur-2-yl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

1-Carboxymethyl-6-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

1-Carboxymethyl-5-[(5-carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-1-(3-phenyl-prop-2-enyl)-benzimidazol

5-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-phenyl-1-(3-phenyl-prop-2-enyl)-benzimidazol

1-Cyclohexyl-6-[(5-((3,3-dimethyl-ethyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-phenyl-benzimidazol

5-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-[(N,N-dimethylamino)carbonyl)methyl]-2-phenyl-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-[(N,N-dimethylamino)carbonyl)methyl]-2-phenyl-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-(4-methyl-phenyl)-benzimidazol

5-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-[(N,N-diethylamino)carbonyl)methyl]-2-phenyl-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-1-(3-methoxy-propyl)-2-[3-methyl-benzothien-2-yl]-benzimidazol

6-[(5-Carboxy-pentyl)oxy]-2-(4-hydroxy-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-benzimidazol

1-(3-Methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-nitro-phenyl)-benzimidazol

2-(4-Cyano-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-



-80-

propyl)aminocarbonyl)-pentyl)oxy]-benzimidazol  
2-(4-Fluoro-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)-pentyl)oxy]-benzimidazol  
1-(3-Methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-benzimidazol  
2-(4-(N,N-Dimethylamino)phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)amino-carbonyl)pentyl)oxy]-benzimidazol  
2-(4-Methoxy-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)-oxy]-benzimidazol  
2-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-1-(3-methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)-pentyl)oxy]-benzimidazol  
1-(3-Methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-trifluormethyloxy-phenyl)-benzimidazol  
1-(3-Methoxy-propyl)-6-[(5-((3-methoxy-propyl)aminocarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methyl-phenyl)-benzimidazol  
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-morpholin-4-yl-propyl]-benzimidazol  
1-(3-Hydroxy-propyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol  
1-(3-Carboxy-ethyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol  
1-(3-Methoxycarbonyl-ethyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol  
1-(3-(N,N-Diethylamino)propyl)-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol  
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-pyrrolidin-1-yl-propyl]-benzimidazol  
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-piperidin-1-yl-propyl]-benzimidazol  
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-1-[3-(N,N-bis(2-methoxyethyl)amino)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol  
6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-pyrid-2-yl-

piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-pyrimid-2-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(3-imidazol-1-yl-propylamino)propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(4-(fur-2-ylcarbonyl)-piperazin-1-yl)-propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(2-hydroxyethyl)amino-propyl]-benzimidazol

1-[3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl)propyl]-6-[(5-(methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-imidazol-1-yl-propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(methylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-[N-methyl-N-(trifluormethylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-[N-methyl-N-(methylsulfonyl)amino)propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-((2-methylthio-ethyl)carbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-[N-methyl-N-(trimethylmethylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(ethylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(fur-2-yl-carbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

-82-

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(dimethylmethylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(methoxymethylcarbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

6-[(5-(Methoxycarbonyl)pentyl)oxy]-2-(4-methoxy-phenyl)-1-[3-(N-methyl-N-(pyrid-3-yl-carbonyl)amino)propyl]-benzimidazol

- 12) Verwendung der Benzimidazolderivate mit der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von mit Mikroglia-Aktivierung assoziierten Erkrankungen sowie zur Prophylaxe gegen diese Erkrankungen, wobei die Benzimidazolderivate zusätzlich auch Verbindungen umfassen, bei denen *B* auch Wasserstoff und *Y* auch eine Bindung darstellen können
- 13) Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens ein Benzimidazolderivat mit der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 11 sowie mindestens einen pharmazeutischen Träger.
- 14) Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 – 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen, allergischen, infektiösen oder autoimmunen Erkrankungen.
- 15) Verwendung nach Anspruch 14 zur Behandlung von Stroke.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07597

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4184 C07D235/18 C07D401/04 C07D409/04 C07D403/04  
 C07D405/04 C07D413/04 C07D403/06 C07D401/06 C07D401/14  
 C07D403/14 C07D405/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 51473 A (SCHERING AG) 19 July 2001 (2001-07-19) abstract claims examples	1-15
X	WO 95 07263 A (SCHERING AG ; KUHNKE JOACHIM (DE); ECKLE EMIL (DE); THIERAUCH KARL) 16 March 1995 (1995-03-16) claims examples	1-15
A	US 5 552 426 A (LUNN WILLIAM H W ET AL) 3 September 1996 (1996-09-03) cited in the application abstract claims	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2002

Date of mailing of the international search report

28/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 02/07597

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0151473	A	19-07-2001	AU 4233201 A BR 0107628 A WO 0151473 A1 EP 1246808 A1 US 2002006948 A1	24-07-2001 08-10-2002 19-07-2001 09-10-2002 17-01-2002
WO 9507263	A	16-03-1995	DE 4330959 A1 WO 9507263 A1	16-03-1995 16-03-1995
US 5552426	A	03-09-1996	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte nales Aktenzeichen  
PCT/EP 02/07597

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4184 C07D235/18 C07D401/04 C07D409/04 C07D403/04  
C07D405/04 C07D413/04 C07D403/06 C07D401/06 C07D401/14  
C07D403/14 C07D405/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 51473 A (SCHERING AG) 19. Juli 2001 (2001-07-19) Zusammenfassung Ansprüche Beispiele	1-15
X	WO 95 07263 A (SCHERING AG ; KUHNKE JOACHIM (DE); ECKLE EMIL (DE); THIERAUCH KARL) 16. März 1995 (1995-03-16) Ansprüche Beispiele	1-15
A	US 5 552 426 A (LUNN WILLIAM H W ET AL) 3. September 1996 (1996-09-03) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Ansprüche	1-15

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. November 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/11/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07597

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0151473 A	19-07-2001	AU 4233201 A	24-07-2001
		BR 0107628 A	08-10-2002
		WO 0151473 A1	19-07-2001
		EP 1246808 A1	09-10-2002
		US 2002006948 A1	17-01-2002
WO 9507263 A	16-03-1995	DE 4330959 A1	16-03-1995
		WO 9507263 A1	16-03-1995
US 5552426 A	03-09-1996	KEINE	